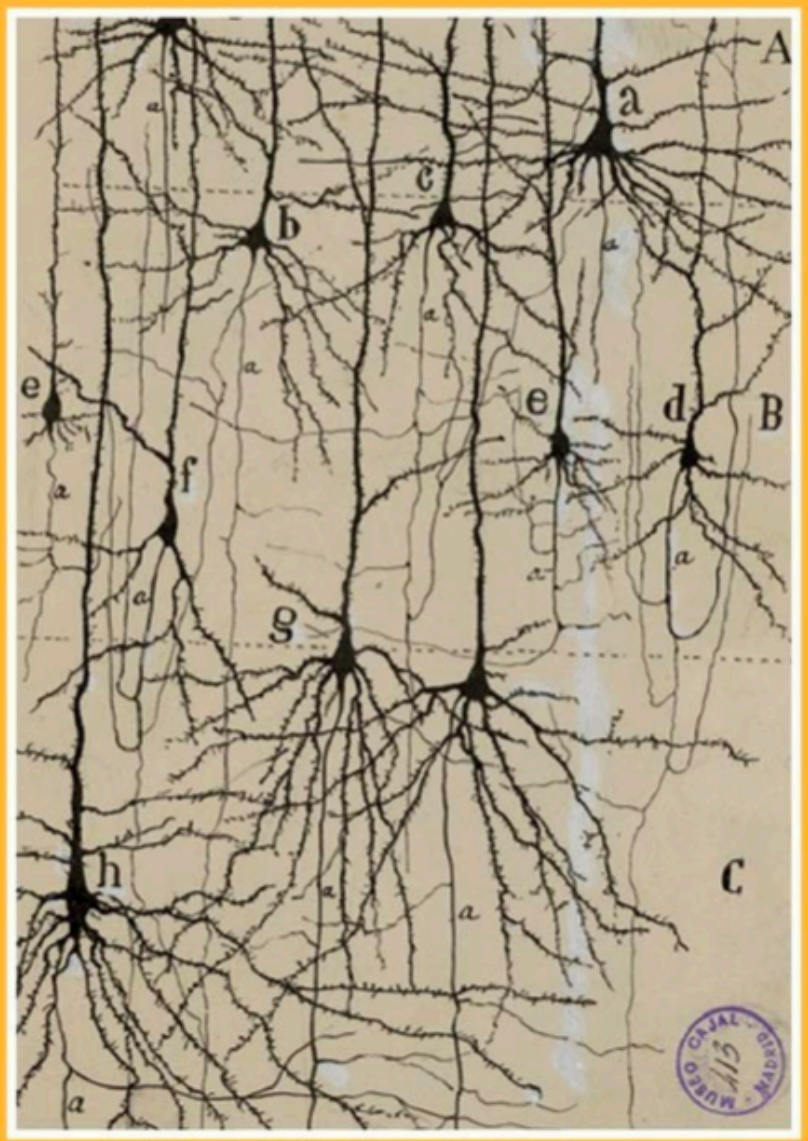
Clinical Psychopharmacology

Principles and Practice



S. NASSIR GHAEMI

OXFORD

CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY

Principles and Practice

S. Nassir Ghaemi, MD, MPH
Professor of Psychiatry and Pharmacology
Tufts University School of Medicine
Lecturer on Psychiatry
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

S. Nassir Ghaemi
Tufts University
Psychiatry · Internal medicine · Psychology · Randomized controlled trial · Pediatrics · Bipolar disorder · Mania · Mood disorders · Lithium (medication) · Depression (differential diagnoses) · Comorbidity · Antidepressant · MEDLINE · Major depressive disorder · Mood stabilizer · Mood · Treatment of bipolar disorder · Psychotherapist · Clinical psychology · Medicine · Schizophrenia

218 Publications **55** H-index **7,619** Citations

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Клиническая психофармакология: принципы и практика

Нассир Гаеми

профессор кафедры психиатрии и фармакологии Медицинской школы Университета Тафтса, Бостон (США)
почетный лектор кафедры психиатрии Медицинской Школы Гарвардского Университета, Бостон (США)

перевод : Андрей Анцыборов, 2022

OXFORD UNIVERSITY PRESS
2019

СОДЕРЖАНИЕ:

1. ВВЕДЕНИЕ			**1**
	ЧАСТЬ I		
2.	**Глава 1**	**Новая номенклатура в психофармакологии**	**3**
3.	**Глава 2**	**Основы нейробиологии**	**28**
4.	**Глава 3**	**Базовая фармакологическая структура и механизмы действия психотропных препаратов**	**48**
	ЧАСТЬ II		
	Клиническая психофармакология основных классов лекарственных препаратов		
5.	**Глава 1**	**Агонисты моноаминовых рецепторов («Антидепрессанты») и агонисты дофаминовых рецепторов («Психостимуляторы»)**	**76**
6.	**Глава 2**	**Блокаторы дофаминовых рецепторов («антипсихотики»)**	**108**

ВВЕДЕНИЕ

ПРОЛЕГОМЕНЫ

Десять заблуждений и десять аксиом психофармакологии

I. ДЕСЯТЬ ЗАБЛУЖДЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ:

1. **Чем выше доза -тем лучше** (если малые дозы оказывают незначительный эффект, то применение более высоких доз, окажет более лучший терапевтический эффект. Это не так);
2. **Те препараты, которые возвращают пациентам здоровье, могут помочь его сохранить** (счастье, всегда опаздывает: многие из лекарственных препаратов могут оказывать «немедленный эффект», их применение в профилактических целях чаще не приводит к нужному результату, и наоборот);
3. **Лечение необходимо продолжать вплоть до состояния ремиссии** (если применение одного препарата оказывает незначительный эффект, а применение двух препаратов одновременно, способствует более лучшему терапевтическому ответу, необходимо продолжать лечение до полной редукции всех симптомов; это случается крайне редко, при этом, побочные эффекты неизбежно усиливаются, а риск их возникновения неизбежно растет);
4. **Полифармация — это хорошо** (частный вариант первого заблуждения: если один препарат оказывает незначительный эффект, применение двух препаратов одновременно, окажет более лучший эффект);
5. **Вносите по одному изменению в схему лекарственных назначений за один раз** (клиническая практика — это не эксперимент; коррекцию доз препаратов в некоторых случаях необходимо проводить очень медленно);
6. **От четырех до восьми недель - достаточное время для достижения терапевтического эффекта от применения препарата**

(отчасти верно для некоторых острых состояний, но не для формирования качественной ремиссии, и перехода на поддерживающую терапию);

7. **Применяйте низкие дозы препаратов, наращивайте дозы медленно** (при «стандартных» ситуациях, такой подход приводит к неоправданным страданиям для пациентов);
8. **При отмене препарата, всегда медленно снижайте дозу** (иногда очень тяжелые побочные эффекты требуют немедленного прекращения приема препаратов; при этом, не все препараты имеют «синдром отмены»);
9. **В первую очередь лечите всегда самый тяжелый/тяжелые симптом(ы)** (часто данный симптом/симптомы не имеют отношения к основному заболеванию);
10. **Всегда учитывайте пожелания пациента** (пациент может ошибаться);

II. ДЕСЯТЬ АКСИОМ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ:

1. **Ваше лечение будет настолько успешным, насколько верен Ваш диагноз**;
2. **Необходимо лечите болезнь, а не симптомы**;
3. **Все лекарственные препараты одинаково «виноваты» перед пациентом, пока не доказана их «невиновность»** («стандартная» позиция такова: не назначать препарат, пока не уверен в нем; для назначения препарата необходимо иметь доказательную базу его эффективности, превышающую вред от его применения);
4. **Все лекарственные препараты токсичны; только определенные дозировки, и показания к их применению, делают их терапевтическим средством**;
5. «**Старые» препараты более эффективны, чем «новые»**;
6. «**Новые» препараты переносятся лучше, чем «старые»;**

7. **Всегда имейте разработанную стратегию кардинальной смены лечения** (не назначайте сильнодействующие препараты на длительное время, и не предполагайте пациентам «бессрочного» лечения. Всегда имейте понимание того, что Вы собираетесь достичь в «конечной точке» лечения, наряду с убедительным научным обоснованием для долгосрочного применения препаратов);
8. **Большинство современных психотропных препаратов оказывают лишь симптоматическое действие, но при этом, не лечат болезнь как таковую. Самым ярким исключением из данного правила, являются соли лития**;
9. **Клиническое течение заболевания, а не его симптомы определяют диагноз**;
10. **Фармакорезистентность чаще всего является отражением либо неправильной диагностики, либо индивидуальных особенностей пациента**.

ЧАСТЬ I

Г Л А В А I

Новая номенклатура в психофармакологии.

Даже самый «инновационный» учебник по психофармакологии будет обречен на неудачу, если в нем, как и много лет назад, по-прежнему будет использоваться неверная и устаревшая классификация классов лекарственных препаратов. Ведь уже давно известно, что антидепрессанты не являются «антидепрессантами» по сути; антипсихотики применяются не только для лечения психозов; анксиолитики используются не только для лечения тревоги; психостимуляторы «не стимулируют»; стабилизаторы настроения не имеют научной доказательной базы. Все эти термины появились в 1960-х годах прошлого столетия, для обозначения *возможных* клинических эффектов, новых (на то время) перспективных лекарственных препаратов,

механизмы действия которых, в большинстве случаев, были неизвестны. Необоснованные гипотезы той эпохи получали свое отражение во фразах, которые пациенты и врачи используют до сих пор как «истину». В реальности, полвека спустя, эта «клиническая мантра» была опровергнута, либо как по-настоящему ложная, либо как с низкой доказательностью, а иногда, как просто не имеющая научной основы. Мне кажется, что пришло время написать учебник психофармакологии с четкой, научно обоснованной терминологией для всех классов лекарственных препаратов. В отличие от полувекового «повторения» и «переписывания» классификации лекарственных препаратов, психиатрическое сообщество уже более трех десятилетий одержимо вопросом о том, как классифицировать ту, или иную патологию. В центре данных дебатов, сосредоточенных вокруг пересмотра Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (APA) (DSM, различные издания), в основном стояли практические аспекты того, как мы (психиатры) диагностируем психические заболевания. Нередко бытует мнение о том, что если состояние пациента соответствует официальному диагнозу по DSM-V, то его будут лечить «более тщательно», зачастую с помощью определенных препаратов. И в зависимости от того, «нравятся» или «не нравятся» те, или иные, психотропные препараты, заинтересованные группы выступают «за» или «против» предлагаемого пересмотра критериев диагноза. В отличие от упомянутых выше «войн», пересмотр классификации психотропных препаратов до недавнего времени просто игнорировался. Существующие термины, использующиеся для обозначения определенных классов психотропных препаратов, в большей степени неточны, а зачастую просто ошибочны: «антидепрессанты», «антипсихотики», «анксиолитики», «психостимуляторы». Антидепрессанты зачастую неэффективны при определенных депрессивных состояниях; антипсихотики, наоборот, эффективны при многих «непсихотических» состояниях; «антидепрессанты» демонстрируют

эффективность при симптомах тревоги, сопоставимую с анксиолитиками. А терминологическое сочетание «стабилизатор настроения», и «психостимуляторы» вообще лишены научного смысла, как будет продемонстрировано ниже в данной главе. «Современная» классификация психотропных препаратов основана на клинических терминах, принятых и растиражированных более полувека назад, которые были превращены в специальные статистические коды, отдельным комитетом Всемирной организации здравоохранения в 1967 году. Учитывая все это, на наш взгляд, настало время для обновления и переосмысления устойчивых парадигм. В последние несколько лет ведущие психофармакологические ассоциации США и Европы (Американский колледж нейропсихофармакологии [ACNP] и Европейский колледж нейропсихофармакологии [ECNP]) создали целевые группы для принятия подобных обновлений. Выводы данных рабочих групп сводятся к тому, что типирование классов препаратов должно основываться на их биологических механизмах, а не на клиническом применении. Обоснованность подобного подхода состоит в том, что «клинические цели» могут динамически меняться, а биологические механизмы, будучи «фундаментальными понятиями», остаются всегда неизменными. Мы как авторы данного руководства, в целом согласны с приведенной выше базовой концепцией, но при этом, наше видение проблемы несколько отличается от подхода целевых групп ACNP/ECNP. Большинство представителей рабочих групп ACNP/ECNP, стремятся классифицировать лекарственные препараты «излишне подробно», основываясь прежде всего на их биологических механизмах, и, далее, возникает попытка связать биологические механизмы с «клиническими показаниями», базирующимися на критериях DSM-V. По нашему мнению, такие излишне подробные «биологические отсылки» будут выглядеть «неуклюже», и в итоге окажутся неэффективны для практикующих клиницистов. Кроме этого, другой проблемой является слишком большое внимание к биологическим механизмам. Ведь все мы знаем, что каждый препарат

имеет несколько биологических механизмов действия, а не только один. Ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) также являются ингибиторами цитокинов, ингибиторами факторов свертывания крови, ингибиторами азотного окисления, и так далее. Как определить, какой именно биологический механизм является самым важным? Мы придерживаемся концепции о том, что биологические механизмы непременно должны использоваться в классификации, как в широком, так и в узком смысле. «Жесткие рамки» только повредят в данном процессе. На практике может сложится ситуация, когда некоторые биологические механизмы («ключевые» для отнесения к определенному классу препаратов), не будут выступать в роли «реальных» механизмов клинического эффекта. Например, трициклические антидепрессанты (определяемые по их химической структуре) оказывают действие на нейропатическую боль, что может быть связано с их влиянием на процессы блокирования натриевых и кальциевых каналов на периферии, а не с их действием на уровни норадреналина и серотонина. Поэтому классификация, основанная на биологических механизмах, может быть более «информативной», чем классификация, основанная на клиническом действии препаратов, но если «переусердствовать» в данном вопросе, то это приведет к еще большей путанице. Более того, определение классов препаратов не должно иметь ничего общего с диагностическими критериями DSM-V, поскольку, как обсуждается ниже (в главе 16), версии DSM могут подвергаться пересмотру, и, что более важно, все они «крайне слабы» в аспектах научной обоснованности. Приведенная в данной главе новая номенклатура лекарственных препаратов будет основана на биологических механизмах, но с максимально широкими «проекциями» в клиническую практику. Прежде всего данный поход является гибким в отношении ряда специфических механизмов, которые может демонстрировать практически каждый препарат, что обуславливает дифференциацию клинического применения.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ:

ПЯТЬ КЛАССОВ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время, в рамках «традиционной классической» классификации психотропных препаратов, принято выделять пять «основных» классов препаратов: антидепрессанты, антипсихотики, стабилизаторы настроения, анксиолитики и психостимуляторы. Основная проблема данной классификации заключается в том, что используемые термины, не являются абсолютно точными с научной точки зрения, и могут вводить в заблуждение практикующих врачей, при их рутинном использовании, как продемонстрировано во врезке 1.1.

Врезка 1.1

ПРОБЛЕМЫ СУЩЕСТВУЮЩЕЙ КЛАССИФИКАЦИИ В ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

1. Названия классов препаратов основаны на клинических терминах («антидепрессант»), которые не имеют прямого отношения к психиатрическим диагнозам (существуют различные типы депрессии);
2. С терапевтической точки зрения – практически все препараты являются «неспецифическими веществами» (антидепрессанты-обладают анксиолитическим действием; антипсихотики – оказывают антиманиакальный эффект);
3. В некоторых случаях, слишком «узкий спектр» применения препаратов (антипсихотики могут работать *при непсихотических состояниях*; антидепрессанты могут быть эффективны при состояниях, *не сопровождающихся депрессией*);
4. При ряде клинических состояний слишком «широкий спектр» действия препаратов (антидепрессанты могут быть неэффективны при некоторых депрессивных состояниях);
5. Название некоторых классов препаратов, определяются производителями фармацевтической продукции (в частности, происхождение термина «стабилизатор настроения»);

6. Названия классов препаратов могут быть ассоциированы с существующей в настоящее время стигмой («антипсихотик»);
7. Названия классов препаратов могут вводить пациентов в заблуждение («стабилизатор настроения» может подразумевать, что нельзя иметь «нормальный» диапазон эмоциональных состояний);
8. Названия классов психотропных препаратов могут формировать «предвзятость» по отношению к научным исследованиям («стабилизаторы настроения» в таком случае, вообще не рассматриваются как «антидепрессанты», являющиеся предметом изучения при депрессивных состояниях).

Источник: S. N. Ghaemi, «A New Nomenclature for Psychotropic Drugs», Journal of Clinical Psychopharmacology: 2015; 35 (4). Reprinted with permission of Wolters Kluwer.

Данные пять классов психотропных препаратов, как правило, имеют «типичные» соответствующие им диагнозы для назначения: «большое депрессивное расстройство» (БДР), шизофрения, биполярное расстройство, расстройства тревожного спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Каждый класс препаратов рассмотрен нами в Таблице 1.1, в соответствие с «историческим происхождением» (первичными показаниями), «вторичными» показаниями, и биологическими механизмами. Как видно из Таблицы 1.1., т.н. «первичные показания» к применению различных классов психотропных препаратов, не основаны *на большей эффективности*, чем «вторичные показания». Два из пяти классов психотропных препаратов имеют «относительно постоянную» фармакологическую структуру. Все классы препаратов, кроме двух (амфетамины и седативные средства), имеют приблизительно одинаковые биологические механизмы. Проведенный анализ демонстрирует, что биологические механизмы действия препаратов, являются наиболее логичным методом их классификации. Приведенные выше два исключения касались либо фармакологической структуры

препаратов (амфетамины), либо, оказываемого клинического эффекта (седативные средства).

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В таблице 1.2 представлена «альтернативная» классификация, основанная на широком спектре биологических механизмов. Данные механизмы применимы ко всем препаратам каждого класса. При этом, стоит отметить, что подклассы и конкретные лекарственные агенты могут отличаться друг от друга наличием/отсутствием иных механистических эффектов.

ТАБЛИЦА 1.1.

ТРАДИЦИОННАЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Критерии для классификации	**Антидепрессанты**	**Антипсихотики**	**Стабилизаторы настроения**	**Анксиолитики/Гипнотики**	**Психостимуляторы**
Основной диагноз	БДР	Шизофрения	Биполярное расстройство	Тревожные расстройства	СДВГ
Эффективность применения в рамках основного диагноза	средняя	средняя	наблюдается	наблюдается	наблюдается
Применение при сопутствующих диагнозах	тревожные расстройства	мания, биполярная депрессия, БДР	БДР	Инсомния	БДР, Сексуальные дисфункции, снижение веса
Эффективность применения в рамках сопутствующих диагнозов	наблюдается	от умеренной до максимальной	умеренная	наблюдается	наблюдается
Единая фармакологическая структура	нет	нет	нет	в основном (бензодиазепины)	в основном (амфетамины)
Единые биологические механизмы действия	в основном прослеживаются (*повышение активности моноаминов*)	в основном прослеживаются (*блокада дофаминовых рецепторов*)	в основном прослеживаются (*регуляция вторичных мессенджеров*)	в основном прослеживаются (ГАМК-агонизм)	в основном прослеживаются (агонизм в отношении дофаминовых рецепторов)
Историческая основа	1950-е годы прошлого столетия: мания у пациента с диагнозом «шизофрения»	1960-е годы прошлого столетия. Эффективность применения у пациентов с	1950-е годы прошлого столетия. Сочетанное применение амфетаминов и барбитуратов	1940-1950-е годы прошлого столетия, открытие эффектов бензодиазепинов	1930-е годы прошлого столетия, лечение депрессии

		диагнозом «шизофрения»			

ТАБЛИЦА 1.2

ПРЕДЛАГАЕМАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОСНОВАННАЯ НА КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ

Критерии	**Агонисты моноаминов**	**Блокаторы дофамина**	**Модификаторы вторичных мессенджеров**	**ГАМК-ергические агонисты**	**Амфетамины**	**Прочие**
Клиническая эффективность	униполярная депрессия и синдромы тревоги	шизофрения и маниакальные состояния	профилактика эпизодов аффективных расстройств	синдромы тревоги, и/или инсомнии	СДВГ и униполярная депрессия	антигистаминные препараты, блокаторы адренергических рецепторов, агонисты мелатониновых рецепторов-эффективны при симптомах тревоги, и/или бессоннице
Биологическая основа	все препараты данного класса, влияющие на симптомы депрессии и тревоги, повышают активность дофамина, норэпинефрина, и/или серотонина	все препараты, оказывающие антипсихотическое влияние, обладают блокирующим действием в отношении дофаминовых рецепторов	все апробированные препараты, способные предотвращать аффективные эпизоды при биполярном расстройстве, оказывают мощное действие на системы вторичных мессенджеров, не оказывая значимого влияния на первичные нейротрансмиттеры	все апробированные препараты для лечения симптомов тревоги в большинстве случаев оказывают действие на бессонницу, или действуют только на симптомы бессонницы (отдельные лекарственные средства)	все препараты, оказывающие немедленный психостимулирующий эффект в отношении когнитивных функций, или настроения, представляют собой агонисты дофаминовых рецепторов	все апробированные препараты эффективны в отношении симптомов тревоги, и/или инсомнии

«Антидепрессанты»: агонисты моноаминов

Термин «антидепрессант», возможно, является наиболее неверным, и ввергающим в заблуждение термином во всей психофармакологии. Как будет продемонстрировано ниже, если под термином «антидепрессант»

подразумевается эффективность препарата в отношении депрессивных состояний, то именно данный класс лекарственных средств, не является по своей сути «антидепрессивным», поскольку, многие препараты данного класса неэффективны при ряде депрессивных состояний (см. табл. 1.3). Мало кто знает, что данные препараты стали открыты профессиональному сообществу не потому, что они «переводили» пациентов из депрессивного состояния в «нормальное», а скорее потому, что они «переводили» пациентов из состояния «без мании», в маниакальное состояние. Иными словами, результаты первых наблюдений заключались в том, что данные препараты вызывали манию, а не то, что они лечили депрессию. Возможно, их следовало бы назвать «проманиакальные препараты», а не антидепрессанты. Данное открытие совершил *Роланд Кун*- швейцарский психиатр, получивший образование в лучших традициях экзистенциально-феноменологического подхода к психическим заболеваниям. В те годы фармацевтическая компания Geigy в недрах своих лабораторий разработала препарат, который по своей структуре был очень похож на *Хлорпромазин*-первый антипсихотик. Новый препарат, получивший позже название *Имипрамин*, стал первым трициклическим антидепрессантом, который по замыслу его создателей, должен был лечить различные психозы, и шизофрению. Спустя некоторое время Кун получил первые образцы препарата для первых клинических испытаний. Он с удивлением обнаружил, что применение препарата не оказало существенного влияние на бред и галлюцинации, у ряда пациентов с диагнозом «шизофрения». При этом, один пациент, у которого наблюдалась бредовая симптоматика, но при этом, он был спокойным в плане аффекта, и поведения, стал резко возбужденным, бегал по отделению, проявляя безудержную активность. Кун справедливо расценил внезапное повышение энергии, как «маниакальный эффект» Имипрамина. Это стало самым ранним клиническим наблюдением пациентов, которым в 1950-х годах прошлого столетия был поставлен диагноз «шизофрения» (в эпоху, когда у

большинства подобных пациентов вместо этого, часто выставлялся диагноз «маниакально-депрессивного психоза»).

ТАБЛИЦА 1.3

Классификация агонистов моноаминов

(ранее называвшихся «антидепрессантами»)

Субкласс	***Специфические агенты***
SRI	Циталопрам Эсциталопрам Пароксетин* Венлафаксин* Флувоксамин Тразодон Вилазодон
NRI	Дезипрамин Нортриптилин Атомоксетин
SRI/NRI	Дулоксетин Венлафаксин* Флуоксетин Пароксетин* Кломипрамин Амитриптилин Доксепин Имипрамин
SRI/DRI	Сертралин
Агонисты серотонина/норэпинефрина	Миртазапин
Агонисты/антагонисты серотонина	Буспирон

Примечания к таблице: ***NRI****-ингибиторы обратного захвата норадреналина;* ***DRI****- ингибиторы обратного захвата дофамина;* ***SRI****- ингибиторы обратного захвата серотонина.*

** данные препараты представляют собой «чистые»* ***SRI*** *в низких дозах, но в случаях применения терапевтических доз, к* ***SRI*** *эффектам присоединяется* ***NRI****-активность.*

Алан Бродхарст (психиатр-эксперт) компании Geigy, который был участником первых клинических испытаний Имипрамина, так рассказывает об этом в своих воспоминаниях: *«Состояние некоторых пациентов стало ухудшаться на фоне приема препарата, с постепенно нарастающим психомоторным возбуждением, а у нескольких пациентов стала наблюдаться выраженная гипомания. Один джентльмен, находясь в подобном состоянии, сумел на территории больницы раздобыть велосипед, и в ночной рубашке*

поехал в соседнюю деревню, весело напевая какую-то популярную мелодию. Его поведение, и внешний вид очень напугал жителей деревни. В итоге получился не очень хороший пиар ни для психиатрической больницы, ни для корпорации Geigy... На самом деле [Это было] так захватывающе, что лекарство приводило к таким изменениям в настроении. В то время мы были просто не в состоянии объяснить это... Мы начали задаваться вопросом, если «матовый», уплощенный аффект при шизофрении, каким-то непостижимым образом меняется под действием препарата до гипомании, то возможно ли подобное повышение настроения у пациентов с депрессией»? (*Источник: «Psychopharmacology to neuropsychopharmacology in the 1980s and the story of CINP as told in autobiography». Thomas A. Ban, Budapest: Animula Publishing House, 2010, p 339*). Врачи концерна Geigy и Кун, скорее всего не знали, что у обсуждаемого пациента, был неверно установлен клинический диагноз. Ретроспективно у него можно предположить *«маниакальную депрессию»*. Применение Имипрамина инициировало «скрытую» до этого эпизода манию. В итоге, была выдвинута неверная гипотеза о том, что «маниакальный эффект» Имипрамина «потенциально полезен» при состоянии депрессии, а не при лечении шизофрении. В дальнейшем, Кун провел первое систематическое исследование применения препарата для лечения депрессии в 1956 году, отметив положительный эффект последнего при лечении тяжелой меланхолии. Учитывая «явные» психические эффекты препаратов данного класса, способных вызывать развитие мании, клинически уместным было бы применение термина *«подъемник настроения»*, или, как вариант, *«стимулятор психики»*, как предлагали некоторые авторы. Однако, в конечном итоге, термин «антидепрессант» (по аналогии с антибиотиком), «прижился» у большинства (как профессионалов, так и обывателей). Долгое время считалось, что антидепрессанты будут лечить «все виды депрессивных состояний», по аналогии с антибиотиками, которые лечат «все виды инфекций». Эта гипотеза оказалась неверной, но при этом, название целого класса препаратов сохранилось, и продолжает по

настоящее время создавать у пациентов и клиницистов все то же ложное впечатление о том, что *если у Вас депрессия, то вы должны принимать антидепрессанты*. Это звучит вполне логично на английском языке, но с научной точки зрения — это просто неверно. На самом деле, эффективность применения «антидепрессантов» как отдельного класса была доказана при лечении биполярной депрессии с острым течением в рамках большинства исследований. Применение данных препаратов в целях поддерживающей терапии - еще более определенно. Эффективность препаратов принадлежащих к классу «антидепрессантов» при БДР с легкой (исходной) тяжестью депрессии была опровергнута на основании мета-анализа всех имеющихся опубликованных, и неопубликованных данных «Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов» (FDA). *Около половины результатов всех рандомизированных клинических исследований антидепрессантов при острой депрессии были отрицательными.* При сосудистой депрессии, и депрессии на фоне сердечно-сосудистых заболеваний антидепрессанты часто оказываются неэффективными, по сравнению с плацебо (см. главу 19). В отличие от сомнительной (часто полностью отсутствующей) пользы так называемых «антидепрессантов» для целого ряда депрессивных состояний, данный класс лекарственных препаратов, в большей степени эффективен при лечении симптомов тревоги. Данное утверждение базируется на данных исследований генерализованной тревоги, паники, а также, в некоторых случаях навязчивостей, или компульсивных нарушений. Таким образом, исходя из клинических преимуществ препаратов данного класса, *«антидепрессанты» правильнее называть «анксиолитиками».* Фармакологическая структура препаратов класса антидепрессантов различна. Единственной подгруппой (типируемой из учебника в учебник), по фармакологической структуре, является подгруппа трициклических антидепрессантов (ТЦА). При этом, другие лекарственные средства, сходные с трициклической структурой, такие как Хлорпромазин и

Карбамазепин, не обладают значимыми преимуществами при депрессивных состояниях. Биологические механизмы-один из «постоянных» критериев в данном классе препаратов, а именно- агонизм в отношении моноаминов. Препараты данного класса повышают активность одного или нескольких, из трех «главных» моноаминов: дофамина, серотонина и норэпинефрина. Данный процесс может происходить за счет *прямой стимуляции* рецепторов, или *косвенно*, *посредством блокады «насосов» обратного захвата в синапсе*. Каким бы не был конечный механизм, результатом является повышение активности одного, или нескольких моноаминов. Именно поэтому предлагается название данного класса лекарственных препаратов, как «*агонисты моноаминов*». Если посмотреть шире, то дальнейшее типирование препаратов по биологическим механизмам действия, также не лишено смысла. В частности, некоторые препараты подкласса SRI являются *«норадренергическими»* (Флуоксетин, Венлафаксин, Дулоксетин), или *«дофаминергическими»* (Сертралин). В то время как некоторые представители подкласса *TCA*, демонстрируют *механизмы ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина* (NRI; т.н. «третичные агенты»), а некоторые препараты, только механизмы *NRI в «чистом» виде* (Дезипрамин, Нортриптилин). «Чистым» NRI является Атомоксетин, несмотря на «технические показания» FDA для применения к лечению состояний, протекающих без депрессии (синдром дефицита внимания и гиперактивности у взрослых [СДВГ]). Бупропион обладает очень слабым агонизмом к рецепторам дофамина и норадреналина. Клинический эффект от реализации данных механизмов, очень слаб (гораздо меньше, чем у Сертралина в аспекте дофаминергических эффектов). Бупропион по своей структуре схож с амфетаминами. По этой причине, он будет рассматриваться как представитель класса амфетаминов. Данный класс препаратов, является единственным классом в рамках предлагаемой классификации, в котором *фармакологическая структура является основным классифицирующим признаком*. Миртазапин

представляет собой антагонист альфа-2 адренергических рецепторов, также препарат является блокатором серотониновых рецепторов 2-го и 3-го типов, что способствует увеличению передачи в серотониновых рецепторах 1-го типа, которые (как принято считать), оказывает антидепрессивное действие. Следовательно, *Миртазапин можно классифицировать как агонист норадреналина/серотонина, и как SRI/NRI агент*.

«Антипсихотики»: блокаторы дофамина

В начале 1950-х годов прошлого столетия, было обнаружено, что применение Хлорпромазина способно приводить к уменьшению состояния психомоторного возбуждения у пациентов, госпитализированных с диагнозом «шизофрения». Данный *глобальный «антиажитационный эффект»*, постепенно привел исследователей к новому названию целого класса препаратов: «*большие транквилизаторы*», в отличие от бензодиазепинов, появившихся на рынке за несколько десятилетий до этого, которые уже назывались *«малыми транквилизаторами».* Спустя непродолжительное время было обнаружено, что применение Хлорпромазина и его аналогов, вызывает развитие экстрапирамидных побочных эффектов, что позволило дать новое название данному классу препаратов: «*нейролептики*» (т.е. «разрушающие нейроны», в переводе с латыни). Новый термин стал распространен в Европе, в частности, во Франции. При этом, психиатры в США и Великобритании предпочитали использовать термин, не связанный с развитием побочных эффектов, и поэтому, «в моду вошел» термин «антипсихотики». Впервые в широкий обиход он был введен канадским психиатром Хайнцем Леманном в 1960-х годах прошлого столетия, и постепенно, получил огромное распространение. В период описываемых событий, Леманн прекрасно знал, что предложенный им термин, базируется на весьма ограниченных данных. Выступая перед Канадской медицинской ассоциацией в 1956 году, он особо отметил: *«Я ввел термин «антипсихотик» скорее, как апологию, и метафору, чем как обозначение целого класса препаратов».* История доказала,

что Леманн в свое время, оказался более прав, чем он мог предположить: данные лекарственные агенты «работают» при психотических симптомах; они также эффективны при маниях непсихотического уровня, а в некоторых случаях- при депрессивных состояниях непсихотического регистра. При этом, первоначальный термин *«нейролептик» является точным с клинической точки зрения*, поскольку все препараты этого класса, способны вызывать различные по степени тяжести экстрапирамидные побочные эффекты. В настоящее время следует понимать, что использование факта развития побочных эффектов для названия целого класса препаратов, весьма ожидаемо вызовет, заведомо негативное отношение к данным препаратам со стороны пациентов. А вот термин «антипсихотик», на наш взгляд является неверным, поскольку препараты данного класса эффективны при непсихотических состояниях, таких как гипомания, и очень широко используются при биполярном расстройстве, и целом ряде депрессивных состояний (см. Таблицу 1.4). Если бы пришлось выбирать между двумя названиями данного класса препаратов, то термин «нейролептики» был бы более очевидным выбором, поскольку практически все эти препараты принадлежащие к данному классу, обладают способностью вызывать, те, или иные, экстрапирамидные побочные эффекты (ЭПС), в то время как термин «антипсихотики», не отражает в полной мере частоту применения данных лекарственных средств при расстройствах «непсихотического уровня». Название класса «нейролептики» еще обосновано тем, что в лабораторных условиях, применение последних на животных моделях (в целях изучения антипсихотических эффектов), вызывает двигательные нарушения связанные с механизмами блокады дофаминовых рецепторов (каталепсию). Если обратиться к биологическим механизмам, то все препараты этого класса являются *блокаторами дофаминовых рецепторов* (в большей, или меньшей степени). *Исключение из данного «правила» составляет Пимавансерин («Нуплазид»).* Таким образом, терминологическое сочетание «блокаторы дофамина»,

является наиболее подходящим, и в то же время «нейтральным» термином для отражения сути данного класса препаратов. Блокада дофаминовых рецепторов наиболее выражена для D1 и D2 типов рецепторов, но при этом, процесс может распространяться и на другие типы рецепторов. Попытки разработать «чистые» блокаторы дофаминовых рецепторов, не затрагивающие D1 или D2 типы рецепторов, например, как «чистый блокатор» рецепторов типа D4 Ремоксиприд («РОКСИАМ»), не демонстрируют значимой клинической эффективности при психозах. Что касается, «конкретных» лекарственных агентов данного класса, то они сильно различаются по фармакологической структуре. *Первые препараты* по структуре были фенотиазинами, *другие* (например, Галоперидол) - бутирофенами, третьи (например, Клозапин и Оланзапин) - дибензодиазепинами. Препараты «последнего» поколения принадлежат к другим, более сложным химическим структурам. Разделение на подклассы с общим признаком дофамин-блокирующих препаратов, можно провести по механизму блокады серотониновых рецепторов 2 типа (есть, или нет)-что является особенностью второго поколения антипсихотиков, синтезированных за последние два десятилетия. Для этого подкласса *используется термин «атипичные».* Учитывая, что данный термин используется гораздо чаще, чем «типичный» подкласс, и что в настоящее время существует большее количество препаратов *второго поколения*, чем первого, нам кажется «странным» называть «атипичными» те препараты, которые по сути являются «стандартными» и «типичными». Более того, существуют определенные различия в биологических механизмах между конкретными препаратами из группы блокаторов дофамина/серотонина. В частности, Арипипразол и Брексипразол демонстрируют определенный агонизм в отношении дофаминовых рецепторов; Зипрасидон обладает значимыми эффектами в отношении SRI/NRI; а Луразидон является агонистом серотониновых рецепторов.

ТАБЛИЦА 1.4

Классификация блокаторов дофаминовых рецепторов (ранее называвшихся «антипсихотиками»)

Блокаторы дофаминовых рецепторов	Галоперидол Хлорпромазин Тиотиксен Трифлуоперазин Тиоридазин
Блокаторы рецепторов дофамина/серотонина	Клозапин Оланзапин Рисперидон Кветиапин Азенапин Илоперидон Луразидон Карипразин
Блокаторы рецепторов дофамина/серотонина с парциальным агонизмом	Арипипразол Брекспипразол Зипрасидон

«Стабилизаторы настроения»: модификаторы вторичных мессенджеров

Терминологическое сочетание «стабилизаторы настроения» не имеет под собой научной почвы. Изначально данное сочетание впервые было использовано в разговорной речи в 1950-х годах прошлого столетия, в целях обозначения ситуации комбинированного назначения двух препаратов: *с одной стороны-декстроамфетамина, а с другой стороны-фенобарбитала.* Подобная комбинация амфетамина и барбитуратов, как понятно сейчас, не имеет ничего общего с действием солей лития, и их преимуществом, при лечении биполярного расстройства. На наш взгляд, лишь терапевтическая концепция гипотетически предполагает одновременное, и симптоматическое повышение и понижение настроения (см. Табл. 1.5). При этом, сама идея не отражает клинические эффекты солей лития, которые заключаются в возможном предотвращении маниакальных и депрессивных эпизодов, при минимальных «немедленных», и скорее симптоматических эффектах. Если говорить объективно, то в течение многих лет сочетание «стабилизатор настроения», практически не использовался в клинической психиатрии, и не применялся к биполярному расстройству, поскольку литий был

единственным препаратом, доступным для лечения этого состояния на протяжении с 1960-х по 1980-е годы прошлого столетия. Когда в 1980-х годах прошлого века был синтезирован Карбамазепин, а затем, в начале 1990-х годов на фармацевтическом рынке появились соли вальпроевой кислоты для лечения мании-терминологическое сочетание «стабилизаторы настроения» стало использоваться в профессиональной среде для обозначения данного класса препаратов, что в первую очередь, было *обусловлено маркетингом производителей вальпроатов*. Подобный подход ретушировал тот факт, что основная эффективность лития заключалась в предотвращении будущих эпизодов, а не в лечении текущих симптомов, как семантически предполагала фраза «стабилизаторы настроения». Несколько позднее, фармацевтические компании расширили показания к применению большинства новых антипсихотиков, которые включали в себя острые маниакальные эпизоды. Поскольку большинство подобных препаратов широко использовались при биполярном расстройстве, к ним также стали применять термин «стабилизаторы настроения», несмотря на практически полное отсутствие доказательств их профилактической эффективности. Если «ограничиться» препаратами данного класса, которые демонстрируют эффективность в предотвращении маниакальных, или депрессивных эпизодов, то к ним относятся соли лития, соли вальпроевой кислоты, Карбамазепин и Ламотриджин. *Блокаторы дофаминовых рецепторов будут исключены из данного списка, так как исследования, посвященные профилактике, и поддерживающей терапии аффективных нарушений, могут оказаться недостоверными, по причине низкой эффективности.* Результаты исследований могут быть также недостоверными по причине «предвзятого» и «обогащенного» дизайна, т.е. тех случаев, когда в исследование включаются только пациенты с положительным терапевтическим ответом (см. Главу 6). Если предлагаемая классификация будет принята, и четыре лекарственных агента (литий и три противосудорожных препарата: Вальпроат, Карбамазепин, и

Ламотриджин) будут включены в обсуждаемый класс препаратов, применяющихся для профилактического лечения биполярного расстройства, то можно задаться вопросом, имеют ли все они общие фармакологические или биологические свойства? Их фармакологические структуры (даже среди ограниченной группы препаратов), чрезвычайно разнообразны: от одного иона (Литий), до простой углеводной структуры (Вальпроат), от трициклической структуры (Карбамазепин), до сложной молекулы (Ламотриджин). Биологические механизмы данного класса были практически неизвестны, вплоть до 1980-х годов прошлого века, когда стало ясно, что литий обладает множественными, и мощными *внутриклеточными эффектами* вторичного мессенджера, которые оказывают значимое нейропротекторное действие, что в конечном итоге вызывает изменения в активности генов, которые в свою очередь, приводят к нейропластическому изменению аксональных связей. Соли вальпроевой кислоты, и Карбамазепин, также обладают определенными эффектами вторичных мессенджеров (хотя и не такими разнообразными), как соли лития. В частности, данные препараты, влияют на протеинкиназу С (соли вальпроевой кислоты), и активность циклического аденозилмонофосфата [AMP] (Карбамазепин). Таким образом, напрашивающийся сам собой вывод заключается в том, что биологические механизмы перечисленных выше трех лекарственных агентов связаны со вторичными мессенджерами. Именно поэтому, данный класс препаратов можно с полной уверенностью назвать «модификаторы вторичных мессенджеров», поскольку все лекарственные агенты данного класса, так, или иначе, меняют пути вторичных мессенджеров, без значимой активности в отношении синаптических нейротрансмиттеров и их рецепторов. Исключение составляет Ламотриджин, который является мощным антагонистом глутаматных рецепторов.

ТАБЛИЦА 1.5

Классификация модификаторов вторичных мессенджеров

(ранее «стабилизаторы настроения»)

Субкласс препаратов	Специфические агенты
Модификаторы вторичных мессенджеров	Соли лития Соли вальпроевой кислоты Карбамазепин
Иные механизмы (блокаторы рецепторов глутамата)	Ламотриджин

«Анксиолитики/гипнотики»: ГАМК-ергические агонисты

Терминологическое сочетание «анксиолитики/гипнотики», в основном используется для обозначения класса бензодиазепиновых препаратов, которые появились в 1930-1940-х годах прошлого века (Таблица 1.6). Первоначально данные препараты рассматривались как «малые транквилизаторы», обладающие более мягким противотревожным действием, чем «антипсихотики». Ранее для лечения тревожных расстройств использовались барбитураты. Однако барбитураты были более опасны для «рутинного» применения, чем бензодиазепины, особенно был велик рис передозировки, а также барбитураты вызывали более формирование зависимости. Однако, бензодиазепины также могли привести к летальному исходу при передозировке, и сами по себе были способны вызвать формирование зависимости. После «повального» увеличения применения бензодиазепинов в 1970-х-1980-х годах прошлого столетия, были разработаны SRI препараты, которые, как оказалось на практике, также обладают значимым анксиолитическим эффектом, без существенных рисков передозировки, и формирования зависимости. В последние несколько десятилетий препараты класса SRI стали основными препаратами, используемыми для достижения анксиолитического эффекта, особенно в долгосрочной перспективе. При этом, бензодиазепины также продолжают использоваться, особенно *в ситуациях, требующих немедленного клинического эффекта.* В США и Европе ИОЗС в основном продавались как «антидепрессанты», несмотря на их выраженный анксиолитический эффект. В основном это происходило потому, что производители данных препаратов, видели больший коммерческий и маркетинговый успех

в конкуренции с ТЦА на рынке терапии депрессии, в отличие от бензодиазепинов на рынке терапии тревоги. Некоторые «прямые» агонисты серотониновых рецепторов, например *Буспирон, были разработаны специально для лечения тревожных состояний.* Антигистаминные препараты также обладают анксиолитическим действием. Анксиолитические средства также обладают свойствами «гипнотиков»: т.е., данные препараты вызывают сон. Это относится как к бензодиазепинам, так и к барбитуратам. Но в отличие от ИОЗС, данные группы препаратов могут существенно нарушить архитектуру сна. Препараты, разработанные специально для лечения инсомнии (помимо некоторых бензодиазепинов), обычно обладают ГАМК-ергическим агонистическим влиянием (Золпидем, Залеплон, Эзопликон). Фармакологическая структура перечисленных ранее классов лекарственных средств (бензодиазепины, ИОЗС, антигистаминные препараты) сильно различается, как и их биологические механизмы. При этом, «основным» биологическим механизмом анксиолитического эффекта является ГАМК-ергический агонизм. Данный механизм обнаружен у всех представителей бензодиазепинов, и многих небензодиазепиновых лекарственных препаратов, используемых для лечения тревоги (Габапентин, Прегабалин), или нарушений сна (Золпидем, Залеплон, Эзопликон). Другие лекарственные агенты либо имеют иные биологические механизмы, описанные ранее (SRI являются агонистами моноаминов), либо могут быть систематизированы в рамках отдельного класса лекарственных агентов с *«неспецифическими» седативными свойствами* (антигистаминные препараты, антиадренергические агенты, агонисты мелатонина).

ТАБЛИЦА 1.6

Классификация ГАМК-ергических агонистов и других классов препаратов с анксиолитическим, или седативным действием

Субкласс препаратов	Специфические агенты
ГАМК-ергические агонисты	**Бензодиазепины** (Диазепам, Лоразепам, Алпразолам, Клоназепам, и т.д.) Габапентин Золпидем Залеплон
Иные механизмы действия	**Антигистаминные препараты** Кветиапин* Доксепин* Дифенгидрамин Гидроксизин **Адренергические блокаторы:** Пропанолол, Клонидин **Агонисты мелатониновых рецепторов:** Рамелтеон

*Примечания к таблице: *Преобладающий механизм при низких дозах.*

«Психостимуляторы»: агонисты дофамина

Термин психостимуляторы» также лишен научного смысла, как и термин «антидепрессанты». Скорее всего, данный термин вошел в практику исключительно базируясь на субъективных ощущениях пациентов. Семантика термина основана на «прямом симптоматическомом аффекте» ощущения психостимуляции» в определенном смысле. При этом, субъективный опыт пациентов, не является «научным феноменом» ни для головного мозга, ни для теоретических аспектов психопатологии. В тех случаях, когда данный термин используется в попытках обозначить те эффекты, когда человек после приема препаратов этой группы будет более внимательным, сосредоточенным, и продуктивным, ничего «кроме изолированного субъективизма» и «мифов» в себе не несут (см. Табл. 1.7). Большинство препаратов этого класса являются амфетаминами, использующимися для лечения СДВГ. Как часто бывает в подобных случаях, не все препараты применяемые для лечения СДВГ являются амфетаминами, например, Атомоксетин, который на самом деле, является NRI. Атомоксетин не принято называть «психостимулятором», потому что, его применение не оказывает «немедленного стимулирующего действия, в отличие от амфетаминов. Модафинил, еще один «психостимулятор», применяемых для лечения состояний, сопровождающихся анергией, и нарушениями внимания, по своей структуре схож с

амфетаминами. На наш взгляд, термин «психостимуляторы», чаще всего, применяется к амфетаминам, или лекарственным агентам с «амфетаминоподобной» структурой. В этом случае фармакологическая структура класса является довольно «четкой и последовательной», как и основной биологический механизм: агонизм в отношении дофаминовых рецепторов. Следует отдельно отметить, что некоторые препараты данного класса, также обладают *норадреналиновым агонизмом*, например, Метилфенидат, но большинство препаратов все-таки «работают» по принципу дофаминовых агонистов (исключение составляет Атомоксетин).

ТАБЛИЦА 1.7

Классификация амфетаминов

(ранее называвшихся «психостимуляторами»)

Субкласс препаратов	**Специфические агенты**
На основе декстроамфетамина	«Декседрин» (декстроамфетамин) «Аддерал» (рацемическая смесь) «Виванс» (лиздексамфетамин)
На основе метилфенидата	«Риталин», «Риталин ER» «Фокалин» (дексметилфенидат) «Концерта» (метилфенидат ER)
Амфетаминоподобные	Бупропион Модафинил

Также отдельно следует сказать о том, что «чистые» NRI, такие как *Дезипрамин*, или *Атомоксетин*, демонстрируют отчетливый клинический эффект при лечении СДВГ, но при этом, данные препараты клинически не рассматриваются как «психостимуляторы», поскольку они не оказывают немедленного «энергетического эффекта», обладая некоторой «отсроченностью действия», заключающимся в улучшении когнитивных функций, в отличие от агонистов дофаминовых рецепторов, таких как амфетамины. Таким образом, вместо использования «расплывчатого» и субъективного термина «психостимуляторы», этот класс лекарственных препаратов можно смело называть «агонисты дофамина», который по логике, является подтипом более крупного класса «агонистов моноаминов», описанного ранее, как замена термину «антидепрессанты». С другой стороны, подобные

«терминологические перестановки» соответствуют тому факту, что *амфетамины сами по себе являются мощными «антидепрессантами»*, и фактически в период с 1930-х по 1970-е годы прошлого века, *амфетамины были первым современным классом лекарственных препаратов, используемым для лечения депрессии*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая классификация психотропных препаратов расплывчата, неполна, «морально устарела», а иногда просто бессмысленна с научной точки зрения. Вместо вводящего в заблуждение целые поколения врачей списка названий классов лекарственных препаратов, в данном руководстве предлагаются более точные термины, основанные на общих биологических механизмах, описанных достаточно широко, и без излишней детализации. Понятно, что описанные выше биологические механизмы не являются полными и исчерпывающими, и в ряде случаев, не имеют «прямого» отношения к конкретным областям клинического применениям, но при этом, они по-настоящему актуальны, и как ранее отмечено, обеспечивают точный научно обоснованный, «клинически нейтральный» способ классификации лекарственных препаратов. Обоснование применения тех, или иных, лекарственных препаратов в клинической практике, будет зависеть от результатов клинических исследований, доказывающих, или опровергающих показания к назначению препаратов, в отличие от ложных посылок, основанных на принципах «за», или «против» базирующихся на «расплывчатой семантике» английских слов. Подобный подход позволит практикующим врачам, ученым-исследователям, пациентам, и членам их семей, выйти за рамки распространенных заблуждений. Вместо того чтобы спрашивать: «Почему я не должен принимать антидепрессант для лечения депрессии?», пациент сможет понять, что прием агонистов моноаминов может быть как эффективным, так и неэффективным средством при лечении депрессивного состояния, в зависимости от результатов клинических исследований. Вместо того,

чтобы задавать вопросы типа: «Почему я должен принимать стабилизаторы настроения при депрессии?», или «Почему я должен принимать антипсихотик при депрессии?», или «Почему я должен принимать антидепрессант для лечения тревоги?"- пациенты и клиницисты могли бы использовать более «нейтральные» термины, которые не предвосхищали подобных ситуаций. *Только результаты клинических исследований могут выступать и должны выступать в роли арбитра, а не гипотезы, основанные на семантике языка.* Сегодняшняя культура и время до краев насыщены «специальными» терминами: большинство пациентов слышали о серотонине и дофамине. Небольшое дополнительное образование поможет понять значение таких понятий, как «моноамины», и «вторичные мессенджеры». Благодаря новой классификации клиницисты научатся более точно интерпретировать данные клинических исследований, «в отрыве» от классификации психотропных препаратов, прежде чем выносить окончательные суждения о том, какие препараты следует назначать в клинической практике при тех, или иных, состояниях. Повышение внимания к данным клинических исследований, которые в настоящее время часто недооцениваются в преподавании психофармакологии, основано исключительно на биологических механизмах в сочетании с т.н. «лингвистическими условностями», также будет выступать в роли положительного момента от предлагаемой выше системы классификации. *Сегодня можно смело сказать, что имеющиеся знания о фармакодинамических механизмах лекарственных препаратов очень «слабы»: лекарственные препараты (даже в пределах одного класса) могут сильно различаться, а прямая связь их действия с т.н. «клинической эффективностью» не имеет четких доказательств (а в некоторых случаях, является «теоретическим экспромтом»).* Также можно оспорить и «моноаминовый агонизм», часто встречающийся в механизме действия «антидепрессантов», указав при этом, на огромный «вал литературы» по иммуномодулирующим эффектам данной группы препаратов. Предлагаемая классификация вовсе «не

утверждает», что основные фармакодинамические механизмы являются полностью доказанными причинами клинической эффективности препаратов, а скорее «говорит» о том, что *«базовые» фармакодинамические механизмы «просто присутствуют», в той, или иной степени.* Главный вопрос предлагаемой классификации заключается не в том, являются ли биологические механизмы «центральными» для того, или иного заболевания, которое «лечит» препарат, а в том, насколько точно препарат «определяет» свой класс. Данное высказывание не лишено смысла. Так, например, принадлежность препаратов к классу ингибиторов моноаминоксидазы всегда определялась их фармакодинамическими механизмами. Этот класс препаратов доказал свою эффективность при большинстве депрессивных состояний (исключение составляет биполярная депрессия), множестве тревожных расстройств, и некоторых других заболеваниях (применение Селегилина на ранней стадии болезни Паркинсона). Мы предлагаем «экстраполировать» классификацию ингибиторов моноаминоксидазы на все классы психотропных препаратов, используя фармакодинамические механизмы в более широком контексте. Много лет назад Рудольф Вирхов сказал, что *научно обоснованная лекарственная терапия появится только тогда, когда мы сможем «объединить» клинические данные с биологическими механизмами.* Новая классификация психотропных препаратов поможет достичь этой цели. В завершении хочется сказать о том, что предлагаемая новая классификация психотропных препаратов, является более научно обоснованной, чем существующая «клиническая». По нашему мнению, она позволит «более осмысленно» и предельно точно выстраивать диалог между практикующими врачами и пациентами. В данной книге «стандартное» обозначение препаратов, будет сочетаться с использованием новых (предлагаемых) терминов в попытке побудить читателей начать использование новой классификации психотропных препаратов, представленной выше.

Г Л А В А II

Основы нейробиологии

В предыдущей главе обсуждалось, как некоторые из биологических механизмов действия лекарственных препаратов, можно использовать в качестве базовой основы в целях присвоения им более научно обоснованных названий, по сравнению с теми, которые применяются в настоящее время (например, «антипсихотики», «антидепрессанты», «стабилизаторы настроения»). Следует учитывать, что биология лекарственных средств чрезвычайно сложна, а все психотропные препараты обладают множеством механизмов действия. В настоящей главе будет более подробно рассказано о нейробиологии основных психотропных препаратов, имеющих отношение к клинической практике. Глава будет состоять из трех частей: фармакодинамика (биологические эффекты в аспекте нейрохимии головного мозга), фармакокинетика (всасывание и метаболизм, взаимодействие лекарственных препаратов) и нейроанатомия (структуры головного мозга, имеющие отношение к клинической психофармакологии).

НЕЙРОАНАТОМИЯ ДЛЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГОВ

Помимо знаний о том, как лекарственные средства действуют на определенные химические вещества, или белки в головном мозге, очень важно знать, в какой именно «точке» головного мозга лекарственные препараты оказывают свое действие. Для лучшего понимания психофармакологии необходим определенный «набор» базовых знаний в области нейроанатомии, что имеет непосредственное отношение к клинической практике в психофармакологии. Одно из основных понятий связано с процессом распределения двух основных групп нейротрансмиттеров. Моноамины - серотонин, дофамин и норадреналин - распределяются специфическим образом, в основном, в области среднего мозга. В отличие от них, ингибирующий агент ГАМК, и стимулирующий агент глутамат, которые не являются моноаминами, распределены неспецифическим образом, по всему неокортексу. Другими словами, моноаминовая система имеет всего несколько связующих путей,

которые вовлечены в лимбическую систему - основную область головного мозга, регулирующую эмоции. В отличие от нее, ГАМК и глутамат «присутствуют» на всей поверхности неокортекса, влияя на высшие когнитивные функции, а также на двигательную и сенсорную активность.

Нейроанатомия моноаминовой системы

Как известно, существует три основных нейромедиатора - дофамин, серотонин и норадреналин. Каждый из них берет начало в ядрах среднего мозга, и в основном передается в лимбическую систему, и лобную доли (Рисунок 2.1).

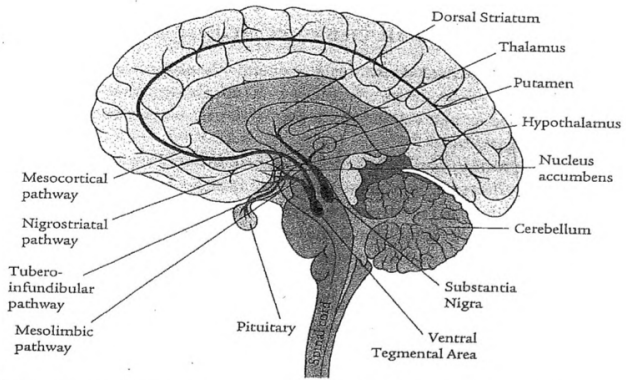


Рисунок 2.1

нейроанатомия дофаминергических путей

Дофамин вырабатывается в клетках, ядра которых находятся в substantia nigra и в вентральной сегментарной области (VTA). Нигростриальные проекции ограничены базальными ганглиями, что оказывает влияние на функцию непроизвольных движений. Принято считать, что именно они вовлечены в процессы формирования экстрапирамидных симптомов (ЭПС) лекарственного паркинсонизма (тремор/ригидность, дистония, акатизия, и поздняя дискинезия). Проекции VTA присоединяются к медиальному переднемозговому пучку (MFB), распространяясь на лимбические структуры: миндалину, височную и лобную доли (Рисунок 2.2).

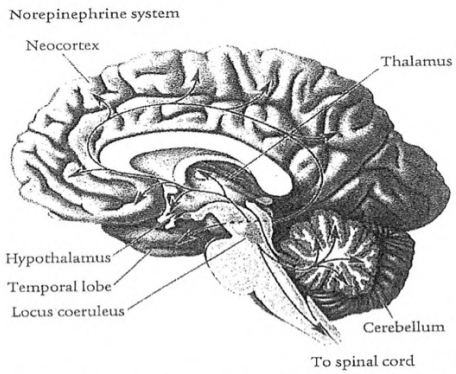


РИСУНОК 2.2

Нейроанатомия норадреналина. Источник: Bear, M. F., Connors, B. W, Parasido, M. A. Neuroscience: Exploring the Brain, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Норадреналин вырабатывается в клетках, ядра которых локализованы в locus ceruleus (LC) в верхней части среднего мозга. Проекции LC присоединяются к MFB и распространяются на лимбические структуры (миндалину, височную и лобную доли) (Рисунок 2.3).

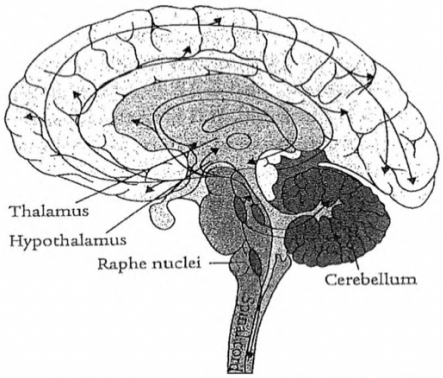


РИСУНОК 2.3

Нейроанатомия серотонина

Серотонин вырабатывается в клетках, ядра которых локализованы в срединных ядрах шва, в нижней части среднего мозга. Проекции шва распространяются в двух направлениях. Восходящие проекции соединяются с MFB, распространяясь на лимбические структуры (миндалину, височную и лобную доли). Нисходящие проекции распространяются на substantia gelatinosa спинного мозга, где, предположительно, они опосредуют формирование болевых реакций. Важным моментом является то, что *MFB несет в себе все три основные проекции моноаминовых нейротрансмиттеров* к лимбическим и лобным областям, которые «отвечают» за формирование эмоций.

Поскольку данные проекции тесно связаны с *MFB*, они переплетаются между собой, образуя множество метаксональных связей. Другими словами, они «общаются» друг с другом в пределах *MFB*, прежде чем достигнут своих *конечных мест назначения* (лимбическая система). Отсюда следует, что *невозможно влиять на только один из моноаминов*, *без заметного влияния на другие*. Если стимулировать LC, норадренергические нейроны будут взаимодействовать с серотонинергическими нейронами в *MFB*, вызывая изменения в серотонинергической активности, и наоборот. Это основная причина, по которой *не может существовать по-настоящему «селективного» ингибитора обратного захвата серотонина (SSRI)*; поэтому аббревиатура SSRI — это маркетинговый инструмент, не имеющий достоверной научной основы. Конечно, не кто не спорит, что данные препараты являются SRI, но при этом, они не являются селективными, потому что способны вызывать изменения как в норадренергической, так, и в дофаминергической функциях, опосредованным путем, через *MFB*. (как будет показано дальше, большинство «SSRI» не являются селективными, еще потому, что они напрямую влияют на другие нейротрансмиттеры, *помимо серотонина*, в синапсе).

Нейроанатомия неокортекса: ГАМК и глутамат

Моноамины как таковые, весьма ограничены в «сферах действия». Как уже отмечалось выше, они синтезируются в небольшой области среднего мозга, нескольких ядрах, проецируясь в лимбические области головного мозга, где как принято считать в настоящее время, формируются наши эмоции. В отличие от них, ГАМК и глутамат представляются собой менее «организованные», вещества. Они вырабатываются в многочисленных небольших ядрах, располагающихся по всему неокортексу, практически, во всех его областях (не только лобных и височных отделах-как считалось ранее, а также в теменных и затылочных областях). Как правило, там, где есть ГАМК, там присутствует глутамат. Где есть глутамат, там присутствует ГАМК. Можно сказать, что данные вещества — это «инь» и «янь» головного мозга. ГАМК как

правило, тормозит процессы нейротрансмиссии; глутамат, наоборот, усиливает нейротрансмиссию. Они словно «уравновешивают» друг друга в «нежном вальсе» мозгового гомеостаза. Слишком высокая активность глутамата приводит к гибели нейронов за счет процессов эксайтотоксичности. Высокая активность ГАМК приводит к «замиранию» и дисфункции нейронов. ГАМК и глутамат являются самыми распространенными нейромедиаторами в мозге; они гораздо более распространены, чем моноамины. ГАМК действует через собственные ГАМК-рецепторы, которые связаны с хлорид-ионными каналами. Когда происходит усиленный выброс ГАМК, возникает открытие хлорид-ионных каналов. Глутамат действует через рецепторы N-метил d-аспартата (NMDA), без задействования механизмов ионных каналов. Ионные каналы ответственны за формирование т.н. «немедленных» эффектов, в то время как рецепторы со сложной белковой структурой оказывают «отсроченные» эффекты, о чем вы узнаете далее. Именно поэтому стимуляция рецепторов ГАМК бензодиазепинами вызывает «немедленный» клинический эффект редукции тревоги, в то время как препаратам, действующим на глутамат, как правило, требуется несколько дней (или больше) для достижения минимального «стартового» клинического эффекта.

Другие нейромедиаторы

Для осуществления рутинной практики в области клинической психофармакологии, знаний большей части психотропных препаратов (используемых в настоящее время), и базовых знаний о пяти нейротрансмиттерах - дофамине, серотонине, норадреналине, глутамате и ГАМК - должно быть достаточно. Однако, в головном мозге существует множество других нейротрансмиттеров. И если в настоящее время у нас в распоряжении нет препаратов, действующих на них, они все равно важны для понимания того, как нейробиология связана с клинической психиатрической практикой. Учитывая прогресс развития экспериментальной фармакологии, следует не забывать о том, что в ближайшее время могут появится препараты,

воздействующие на эти системы. Другие нейротрансмиттеры, о которых пойдет речь ниже, — это ацетилхолин, гистаминовые стероиды, опиаты, и оксид азота. *Ацетилхолин (АсН)* вырабатывается в nucleus accumbens, в базальных отделах переднего мозга, которые проецируются в двух направлениях: вверх-к височным и лобным долям, и вниз-к базальным ганглиям. Нисходящая проекция формирует непроизвольные движения взаимодействуя с нигростриальными дофаминергическими проекциями, влияя на экстрапирамидные функции. Стимуляция АсН, может приводить к уменьшению патологических экстрапирамидных нарушений (уменьшению лекарственного паркинсонизма при использовании блокаторов дофаминовых рецепторов). Восходящая проекция, может оказывать влияние на когнитивные функции, при этом блокада АсН ассоциируется с ухудшением памяти, и сенсорными нарушениями. *Гистамин* в большом количестве вырабатывается в неокортексе, «диффузно» распространяясь на другие отделы головного мозга. Его действие опосредовано гистаминовыми рецепторами первого типа (Hl). По аналогии с диффузным распространением ГАМК, стимуляция рецепторов гистамином, формирует «глобальные» когнитивные эффекты в виде снижения клинической тревоги. По причине того, что гистаминовые рецепторы не связаны с ионными каналами, данные эффекты являются «отставленными» по времени, а не «мгновенными», как в случае с бензодиазепинами. В настоящее время накоплены определенные доказательства того, что стимуляция H-l рецепторов может приводить к повышению аппетита. *Стероиды* вырабатываются эндокринными железами нашего организма (щитовидной и надпочечниковой) попадая в головной мозг из периферического кровотока. Стероиды — это небольшие молекулы, которые не используют никаких рецепторов, а непосредственно диффундируют в нейроны, проникая в их ядра, что вызывает генетические изменения в транскрипции, без «посредничества» со стороны рецепторов, или вторичных мессенджеров. Поэтому их действие (через ионные каналы) наступает достаточно

быстро, с широким распространением. *Эндогенные опиаты* вырабатываются нейронами стимулируя специфические рецепторы, особенно в области спинного мозга, и лимбических областях, что приводит к снижению болевой чувствительности. *Оксид азота (NO)* по своей сути является уникальным, и относительно «новым» нейротрансмиттером, поскольку, в отличие от всех остальных, он представляет собой *не химический белок*, *а газ*. Он распространяется между клетками без посредничества рецепторов, напрямую действуя на вторичные мессенджеры. В настоящее время его действие изучено недостаточно, но некоторые исследователи предполагают, что NO может оказывать клиническое действие при депрессии. Некоторые SRI, например Пароксетин, являются мощными ингибиторами NO-синтазы – фермента вырабатывающего NO.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И БИОСИНТЕЗ ОТДЕЛЬНЫХ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ

Все моноамины имеют схожую химическую структуру. Их биосинтез осуществляется из аминокислот, в большей части присутствующих в рационе питания. Именно поэтому, некоторые сторонники *альтернативной медицины* рекомендуют для лечения депрессии применение триптофана, предшественника серотонина. Некоторые склонны связывать влияние диеты питания на настроение с данными аминокислотами. Так, принято считать, что индейка содержит большое количество триптофана, и по данной причине, употребление в пищу мяса индейки, способно вызывать сонливость посредством серотонинергического действия. Определенная доля здравого смысла в этом похоже есть: эксперименты с диетами, обедненными триптофаном, вызывают усиление депрессии у испытуемых, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. На наш взгляд эти эффекты носят преходящий характер, и на практике, не оказывают значимого влияния на тех, у кого имеется генетическая отягощенность по линии биполярного расстройства: их заболевание вызывает тяжелые повторяющиеся эпизоды депрессии.

Максимально обогащенная триптофаном диета, никогда не остановит болезнь, хотя, возможно, временно уменьшит тяжесть отдельного эпизода в течении болезни. Еще одним ограничением постулатов альтернативной медицины к применению таблеток аминокислот для лечения депрессии является то, что данные аминокислоты частично расщепляются в желудке, и только малая их часть «выживает» в кишечнике, попадает в кровь, затем преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), чтобы оказать какое-либо действие на конечную цель. Лекарственные препараты, такие как SRI, оказывают те же биологические эффекты в головном мозге, но более эффективно и надежно, в сравнении с аминокислотными добавками.

Синаптическая и постсинаптическая нейротрансмиссия

Большинство клиницистов и преподавателей психофармакологии в большинстве случаев, фокусируют свое внимание на нейронном синапсе. Сотни страниц текстов в различных руководствах посвящены упомянутым выше нейротрансмиттерам и их рецепторам. На практике, их эффекты могут иметь не столь важную роль, по сравнению с теми, которые возникают «вторично», т.е. внутри нейрона. Эти более отсроченные по времени эффекты вторичных мессенджеров, более важны для формирования долгосрочных эффектов психотропных средств. Синаптическая нейротрансмиссия длится от нескольких минут, до нескольких дней; эффекты вторичных мессенджеров - в течение нескольких недель, месяцев, а иногда, лет. В первом случае-действие начинается, а втором- доходит до «финала». Оба фармакодинамических механизма заслуживают отдельного внимания. Что касается сути процесса синаптической нейротрансмиссии, то Рисунок 2.4 представляет собой его «стандартное» описание: аксон содержит синаптические везикулы, несущие в себе нейротрансмиттеры; они (нейротрансмиттеры) высвобождаются в синапсе. В аксоне также содержаться митохондрии с моноаминоксидазой, призванной разрушать «избыток» нейротрансмиттеров. На поверхности аксона также находится насос обратного захвата, который

возвращает нейротрансмиттеры, высвобожденные в синапсе. После высвобождения нейротрансмиттеры могут стимулировать ауторецепторы на поверхности аксона, которые оказывают эффект отрицательной обратной связи, уменьшая производство и высвобождение синаптических везикул. Дендрит содержит постсинаптические рецепторы, которые являются «конечной точкой» для нейротрансмиттеров, которые в свою очередь связываются с данными рецепторами и стимулируют их. На этом моменте «наглядная история» обычно заканчивается.

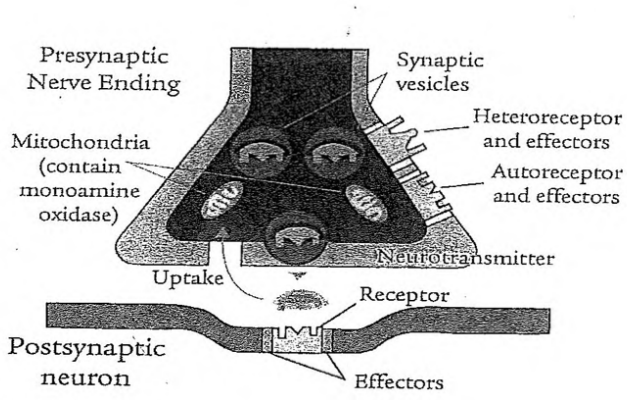


РИСУНОК 2.4

Синапс

Но что происходит после того, как рецепторы «принимают» свои нейротрансмиттеры? Что происходит после «happy ending»? Как показано на Рисунке 2.5., в дендрите в то самое время, происходит огромное количество внутренних изменений, в которых участвуют G-белки и вторичные мессенджеры. Постсинаптические рецепторы чаще всего связаны с комплексами G-белков. Когда нейротрансмиттеры стимулируют постсинаптические рецепторы, G-белковые комплексы меняются: в некоторых случаях происходит стимуляция, в других случаях- торможение. G-белки, в свою очередь, связаны с другими белками внутри дендритной сомы, которые стимулируются, или ингибируются тем же G-белком. Данные процессы влияют на другие белки внутри дендритной сомы, посылая «вторичные» сообщения (после «первичного» сообщения нейромедиатора постсинаптическому рецептору). Все перечисленные механизмы запускают каскад изменений внутри

дендрита, ведущих «вниз» к ядру постсинаптического нейрона, где происходят изменения генетической транскрипции.

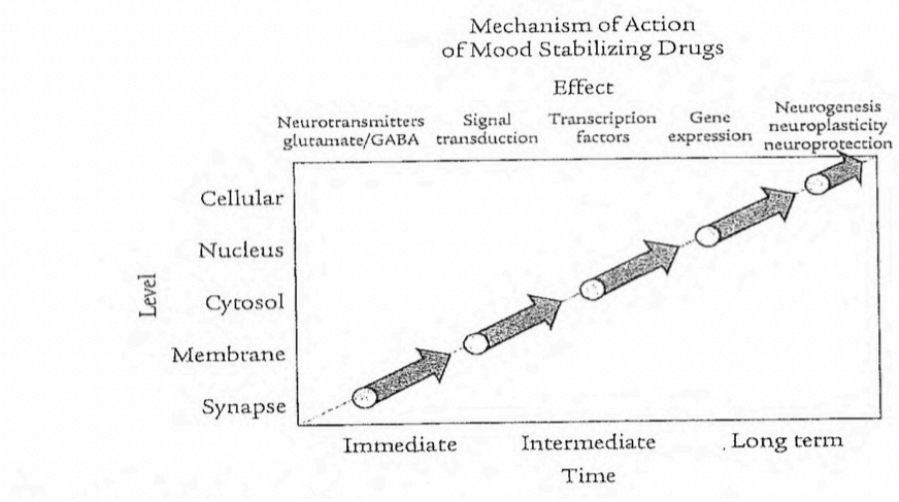


РИСУНОК 2.5

Постсинаптические механизмы

Данные генетические изменения приводят к формированию долгосрочных эффектов, необходимых для процессов нейротрансмиссии. Если «основной целью» нейротрансмиссии является стимуляция нейрона и тех структур/веществ, с кем связан последний (например, норадреналин) - тогда генетические изменения должны привести к выработке большего количества норадреналина в синаптических везикулах постсинаптического нейрона, который, попадая в аксон, высвобождается, стимулируя другие нейроны в их синапсах. Таким образом, весь процесс циклично повторяется. В некоторых случаях, нейронный мессендж может быть направлен на то, чтобы стимулировать его к соединению с другими нейронами, с которыми еще не образована связь. Тогда механизмы генетической транскрипции могут стимулировать рост новых отростков аксона на других нейронах, создавая синапсы, которых раньше не было. Данные эффекты могут изменить анатомию головного мозга в буквальном смысле на микроскопическом уровне. Эти механизмы служат базой для долгосрочных нейропластических изменений в головном мозге при применении психотропных средств (например, солей лития).

Метаболизм, выведение, связывание, и гематоэнцефалический барьер.

Лекарственные препараты не могут оказывать свое непосредственное действие в головном мозге, если они туда не попадут. Фармакокинетика — это раздел психофармакологии изучающий, как лекарственные препараты попадают в организм, метаболизируются, перемещаются, и затем, попадают в центральную нервную систему, а в конечном итоге выводятся из организма. Фармакокинетика также изучает те аспекты, как лекарственные препараты влияют друг на друга, если их прием осуществляется одновременно. В нашем организме два основных органа ответственны за фармакокинетические процессы — это печень и почки. В печени происходит метаболизм лекарственных препаратов, а затем, почки выводят их из организма. Большая часть работы печени осуществляется с помощью ферментативной системы, обозначаемой как система цитохрома P450. Некоторые психотропные препараты, такие как Флуоксетин и Пароксетин, блокируют определенные части системы P450 (2D6 и/или 3A4), а другие препараты, такие как Карбамазепин и Фенитоин, наоборот, индуцируют систему P450. Блокирование ферментов P450 предотвращает метаболизм некоторых лекарственных препаратов, повышая уровень их концентрации в организме (потенциально увеличивая их токсичность); индуцирование ферментов P450 усиливает метаболизм части препаратов, снижая их концентрацию организме (потенциально повышая их эффективность). После того как лекарства метаболизируются в печени, они попадают через кровоток в «органы-мишени», а в конечном итоге в почки, откуда выводятся с мочой. Некоторые препараты, например, соли лития, минуя процессы метаболизма в печени, практически сразу выводятся почками в «неизмененном виде». На функцию почек естественным образом влияет возрастной фактор: выделительная способность почек снижается на 1% в год. Исходя из этого, 70-летний мужчина будет выделять лекарственного препарата/препаратов на 40% меньше, чем 30-летний; это одна из причин, почему дозы лекарственных препаратов должны уменьшаться с возрастом, во избежание развития токсических эффектов. Два

других важных аспекта фармакокинетики — это ВВВ (гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)), и процесс связывания белков плазмы. ВВВ (ГЭБ) состоит из целого ряда белковых насосов, располагающихся на границе твердой мозговой оболочки, и позвоночника с окружающими кровеносными сосудами. Белковые насосы функционируют для того, чтобы поддерживать внутренний химический состав спинномозговой жидкости (СМЖ), в максимально стабильном и постоянном состоянии. Лекарственные препараты, циркулирующие в крови, могут диффундировать в СМЖ (если это небольшие молекулы), но большинство из них должны активно проникать в головной мозг в составе белковых комплексов ГЭБ. Препараты также могут активно покидать СМЖ в составе тех же белковых комплексов. Проницаемость ГЭБ может меняться в зависимости от препарата (некоторые лекарственные агенты проникают лучше, по сравнению с другими), и индивидуальных особенностей пациента (расовые/этнические различия могут оказывать существенное влияние на процессы ГЭБ). Наиболее клинически значимым фактором ГЭБ является тот, что с возрастом ГЭБ становится «более пористым»; у пожилых пациентов белковые насосы менее активны, и поэтому большая часть лекарственных препаратов из крови попадает в СМЖ, затем оставаясь в ней. Это может привести к большему риску токсичности СМЖ, при «стандартных уровнях» в крови (как в случае с литием). Белки плазмы (альбумин), присутствуя в кровотоке, и оказывают влияние на процессы связывания некоторых лекарственных препаратов. Препараты, которые максимально связываются с белками плазмы (например, вальпроаты), не могут находиться в сыворотке крови в «свободном» состоянии, чтобы затем диффундировать, или иным образом проникнуть через ГЭБ. В таких случаях, дозировка препаратов часто должна превышать индекс связывания с белками плазмы, чтобы «излишек» препарата мог свободно находится в плазме, и в конечном итоге пересечь ГЭБ. На уровень альбумина влияет диета (низкий уровень при недоедании), а также ряд физиологических

процессов, таких как беременность (при которой уровень альбумина повышается). Подобные изменения в уровнях белка плазмы могут влиять на процессы связывания соответствующих лекарственных препаратов, тем самым усиливая, или ослабляя их действие.

Плазменная концентрация

Как показано на рисунке 2.6, согласно данным «классических» фармакокинетических исследований, у лекарственных препаратов есть пик плазменной концентрации, и ее падение. Практически сразу после приема препарата наступает «пик эффектов», затем возникает процесс деградации, когда лекарственное вещество попадает в кровь, метаболизируется, и выводится из организма, или попадает в «органы-мишени». Период полувыведения препарата определяется как временной интервал, в течении которого 50% от «начальной» дозы вещества, остается в системе кровотока. Для наиболее часто используемых в клинической психиатрической практике препаратов, период полувыведения варьируется от 4-х, до 12-ти часов, при этом, для некоторых лекарственных агентов, данные показатели могут быть меньше, или больше, по времени продолжительности пребывания в системе кровотока. Для достижения «стабильного» уровня препаратов в крови, чаще всего требуется не менее *трех-четырех циклов полувыведения* (от двух до четырех дней для большинства препаратов). «Стабильный» плазменный уровень препарата в крови — это *чаще теоретический*, но при этом, *со слабой доказательной базой критерий*, эффективной клинической практики. При некоторых заболеваниях, например при эпилепсии, может потребоваться достижение «стабильного» плазменного уровня препарата в целях достижения клинической эффективности (т.е. поддержания высокого порога судорожной активности). При этом, *большинство психотропных препаратов не требуют достижения стабильного плазменного уровня*, поскольку *клиническая эффективность* последних, *не увеличивается* каждую минуту, каждый час, или даже день. Как уже отмечалось ранее, психотропные

препараты оказывают большинство своих эффектов посредством реализации постсинаптических механизмом, то есть в течение нескольких недель, месяцев, и лет, практически не действуя синаптическим путем, что приводило бы к формированию эффектов в течение нескольких часов или дней. Постсинаптические эффекты реализуются медленно, из-за обширного каскада вторичных мессенджеров, за которым следует генетическая транскрипция и аксональные изменения, которые могут достигать «анатомического уровня».

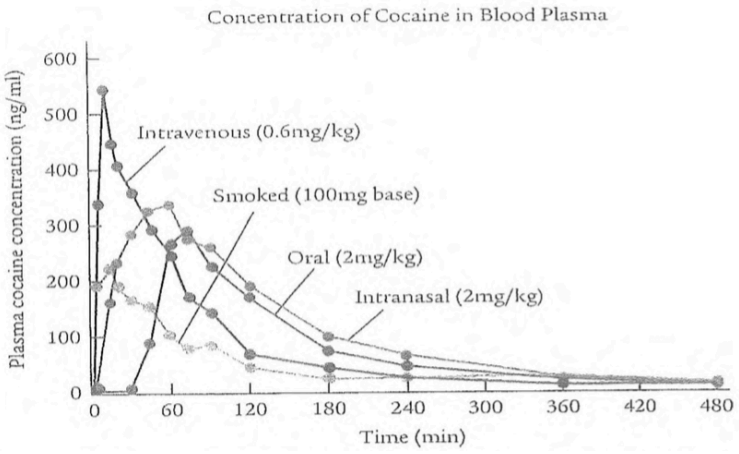


РИСУНОК 2.6

«Классическая» схема фармакокинетических механизмов

источник: Feldman, Meyer, Quenzer, Principles of Neuropsychopharmacology, Sinauer Associates 1997.

Таким образом, суточные колебания плазменного уровня большинства психотропных препаратов, скорее всего, не важны, и не имеют никакого отношения к их основным клиническим эффектам (облегчение, или предотвращение депрессивных эпизодов, или психотических симптомов). Исключением в данном случае может являться применение бензодиазепинов для лечения тревоги, где оказываемые эффекты реализуются синаптическими механизмами («немедленные»), опосредованы хлоридными ионными каналами. В этом случае изменение уровня плазменной концентрации может быть клинически заметным.

Толерантность и сенсибилизация

Регулярное применение лекарственных препаратов, может менять действие последних. Другими словами, фармакокинетические механизмы, могут влиять на механизмы действия лекарственных препаратов как таковых. В данном аспекте существуют два основных типа эффектов: действие механизмов лекарственного препарата может ослабевать, а в некоторых случаях, наоборот, усиливаться. Первый эффект называется *«толерантность»*, а второй – *«сенсибилизация»*; и тот, и другой могут стать проблемой для клиницистов. При возникновении толерантности повторный прием препарата оказывает все меньше «пользы»; при сенсибилизации повторный прием лекарственного вещества приводит к «чрезмерному» действию последнего. Иными словами, при возникновении толерантности лекарственные препараты перестают действовать, а при сенсибилизации побочные эффекты данных препаратов, заметно усиливаются. Примером развития толерантности является уменьшение со временем клинических эффектов при назначении бензодиазепинов в рамках лечения тревоги; примером сенсибилизации может являться развитие поздней дискинезии при регулярном приеме блокаторов дофаминовых рецепторов. Для лучшего понимания данных процессов, необходимо уточнение по поводу возможности развития толерантности: *фармакологическую толерантность* следует отличать от *клинической толерантности*. *Фармакологическая толерантность* на практике, означает, что плотность постсинаптических рецепторов уменьшается, или поверхность рецепторов, становится менее «чувствительной» к взаимодействию с нейротрансмиттером. В этом случае для достижения клинического эффекта требуется применение более высоких доз препарата. Или, клинический эффект «просто исчезает», независимо от того, какие дозы препарата (нейротрансмиттеров) применяются в конкретном случае. При этом, следует помнить о том, что не всякая утрата/снижение клинической эффективности, представляет собой «*фармакологическую толерантность*». Простым примером клинической толерантности являются рецидивы депрессия и/или мании.

Клиническое применение агонистов моноаминов («антидепрессантов) может принести *кратковременный положительный эффект*, купируя острый эпизод нарушенного настроения. Но при этом, препараты данного класса не сформируют *длительного положительного эффекта*, так, как их эффективность *в профилактике* будущих эпизодов нарушений настроения практически «нулевая». Если клиницисты назначают агонисты моноаминов при остром депрессивном эпизоде, а затем рекомендуют прием препаратов в течение длительного времени, они нередко наблюдают, что состояние пациента сначала заметно улучшается, а затем, вновь наступает рецидив. Описанную выше ситуацию ошибочно называют «толерантностью» к препаратам, т.е. как будто бы в состоянии пациента «превалирует» процесс постсинаптической десенситизации (тахифилаксии) рецепторов. Хотя на самом деле, это просто отражает т.н. «острую эффективность» действия препарата, но при полном отсутствии «поддерживающей эффективности». Зачастую большинство психотропных препаратов действуют «остро», как в случаях применения стероидов, или антибиотиков, при этом, в них практически отсутствует «профилактическое» действие.

Кратность дозирования препаратов.

Как правило, кратность дозирования (приема) психотропных препаратов связана с периодом полувыведения лекарственного вещества. Если период полувыведения препарата составляет 12-24 часа, то его можно принимать *один раз в день*; когда период полувыведения равен 6-12 часов, то целесообразно принимать препарат *два раза в день*. Когда данное значение составляет менее шести часов, необходимо, чтобы препарат принимался *три раза в день*. Как отмечалось ранее, приведенное выше «общее правило», можно нарушить, особенно в тех случаях, когда «стабильный уровень» лекарственного препарата в сыворотке крови, не имеет никакого значения для клинической эффективности (в случаях большинства «основных» психиатрических симптомов (за исключением тревоги)). В большинстве случаев,

клиницисты стараются назначать психотропные препараты как можно реже в течение суток. *Однократное* «суточное» *назначение* лекарственных препаратов, гораздо предпочтительнее *двукратного приема*, при этом, *двукратный прием препаратов*, встречается гораздо чаще, чем *трехкратный*. Основная причина данной ситуации связана с проблемой комплаенса: в рамках «классических» исследований, посвященных изучению эпилепсии и мигрени, было установлено, что при однократном ежедневном приеме лекарственного препарата комплаенс составляет около 80%, при двукратном - 60%, при трехкратном - 52%, а при четырехкратном - 40%. Прошу заметить, что данные цифры касаются людей, которые являются «психически нормальными». Если ввести в данную «задачу» диагноз психического заболевания, которое в большинстве случаев нарушает когнитивные процессы, и часто ассоциируется с нарушениями внимания (в той, или иной степени), а также бытующей в обществе стигмой, то можно ожидать гораздо более высокого уровня несоблюдения режима многократного суточного приема лекарственных препаратов. Таким образом, при большинстве психических заболеваний, следует ожидать, что более чем однократный прием препаратов, скорее всего, приведет к несоблюдению режима приема лекарств (как минимум у половины, если не у большинства), пациентов. Ни одно лекарство не работает, если его не принимать. Поэтому «порочная» практика (совершенно неоправданная с фармакологической точки зрения), назначения большинства психотропных препаратов дважды в сутки, или более, является серьезным препятствием для механизмов эффективности лекарственных препаратов. Устранение этого серьезного препятствия вполне по силам врачам-психиатрам. Почти все препараты должны назначаться один раз в день, если только социальные обстоятельства не вынуждают поступать иначе, а не наоборот. Классическим примером в данном случае, являются соли лития, которые достаточно часто назначают дважды или трижды в день, несмотря на 24-часовой период полувыведения. С нашей точки зрения,

эта «порочная», и неэффективная клиническая практика должна быть полностью прекращена.

ГЕНЕТИКА, СРЕДОВЫЕ ВЛИЯНИЯ, И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ

Принято считать, что нейробиология является важным звеном в изучении этиологии и патофизиологии большинства психических заболеваний, включая шизофрению и биполярное расстройство. Общее мнение по данному вопросу чаще всего сводится к тому, что нейробиология представляет собой своего рода «диатез» различных психических расстройств, который в большинстве случаев дополняется средовыми влияниями, создавая определенные «клинические картины». Подобная «смесь» генетики» и средовых влияний, является слишком упрощенной моделью психических расстройств, бытующей в сознании большинства специалистов в области психического здоровья. Большинство клиницистов считают, что подобное сочетание, находится в пропорции 50/50. Именно этим «эмпирическим» показателем, они обосновывают комбинацию психофармакотерапии, и психотерапии при психических расстройствах. На самом деле, процентное соотношение полностью зависит от конкретного заболевания. В случаях «главных» психических заболеваний, шизофрении и биполярного расстройства, соотношение составляет 80% (генетических) к 20% (средовых) факторов (основано на комплексном анализе исследований наследственности). Единственным физикальным параметром (более обусловленным генетически), чем приведенные выше заболевания, является цвет глаз, который почти всегда генетически детерминирован (исследования наследственности близнецов). Рост туловища, на 80% также обусловлен генетическими влияниями. Средовые влияния в данном случае, представляют собой т.н. «статистический шум». Таким образом, шизофрения и биполярное расстройство — это «почти полностью» генетические заболевания. Без генетической предрасположенности данные заболевания не возникают, несмотря даже на самые неблагоприятные условия средовых воздействий. Возможно, данный факт имеет

косвенное отношение к тому, что применение психотропных препаратов просто необходимо для лечения этих заболеваний. Эту аксиому в настоящее время не отрицает ни один мыслящий профессионал в области психического здоровья (несмотря на столетие отрицаний, вплоть до последних десятилетий). Напротив, «расстройства личности» и личностные особенности (выраженные акцентуации характера) менее чем на 50% обусловлены генетическими факторами, и более чем на 50% - средовыми влияниями. Посттравматические стрессовые реакции в основном обусловлены средовыми влияниями, но при этом, содержат в себе около 50% генетических компонентов. Состояния, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами примерно на 60% обусловлены генетическими факторами, и на 40% - средовыми влияниями. В той, или иной степени, правило «50/50» применимо к большому спектру психических заболеваний (исключением являются расстройства шизофренического спектра, и тяжелых аффективные расстройства, включая тяжелые формы рецидивирующей депрессии). Согласно приведенным выше данным, бытующее представление о том, что психотропные препараты могут оказывать положительный терапевтический эффект при ряде симптомов, *отчасти может быть верным*, но следует при этом понимать, что психотропные препараты не могут полностью «вылечить» заболевание, и поэтому, их применения чаще недостаточно для достижения оптимального функционирования (особенно касается «основных» психиатрических заболеваний, например, биполярного расстройства). Наше понимание роли нейробиологии в этиологии и патогенезе психических заболеваний может повлиять на то, *как мы применяем психотропные препараты.* Следует проводить различия между заболеваниями головного мозга, соматической патологией, а также заболеваниями, которые большей частью генетически детерминированы (например, шизофрения и биполярное расстройство), а также клиникой «психологических нарушений», которые не вызваны заболеваниями головного мозга, или соматическими

проблемами (некоторые личностные нарушения, или симптомы печали, связанные с реакциями утраты). В случаях «основных» психических заболеваний, применение психотропных препаратов необходимо, а часто, «практически достаточно» (не только для редукции симптомов), но и для «выздоровления»: полной редукции всех, или почти всех симптомов на длительное время (пока принимается препарат. В таких ситуациях, психотропные препараты следует применять регулярно и длительно. В тех случаях, когда клиническая картина, не связана с тяжелым психическим заболеванием, психотропные препараты не являются «необходимым», и «достаточным» условием; их применение может принести *краткосрочный симптоматический эффект*, но при этом, их *долгосрочная польза ограничена* и *часто превышена наносимым вредом.* В данных обстоятельствах *применения психотропных препаратов следует по возможности избегать*, или использовать их с крайней осторожностью и кратковременно.

Г Л А В А III

Базовая фармакологическая структура и механизмы действия психотропных препаратов

Базовые знания фармакологической структуры психотропных препаратов могут оказаться полезными не потому, что от визуального изображения данных структур, можно «плавно» перейти к клиническим эффектам, а потому, что благодаря имеющимся знаниям, можно «минимизировать» распространенные клинические заблуждения. Перед тем как перейти к основному разделу, можно сформулировать два основных постулата: 1) два препарата, с сходной фармакологической структурой, могут сильно отличаться по оказываемым клиническим эффектам; 2) два препарата, которые заметно отличаются по фармакологической структуре, могут оказывать сходные клинические эффекты. Понимание фармакологической структуры психотропных препаратов, может быть полезно для классифицирования схожих по структуре лекарственных агентов. Однако, клиническое впечатление должно

быть основано на результатах клинического наблюдения, или отсутствии сходства в оказываемых клинических эффектах с другими препаратами аналогичного класса. Одним словом, не следует давать клиническую оценку препаратам, основываясь на их фармакологической структуре. Фармакологическая структура препарата — это «начальная точка» в понимании того, как «работают» лекарственные препараты, и не коим образом, не «финальная». Фармацевтические компании часто разрабатывают новые препараты, основываясь на «вариациях» одной и той же «базовой» структуры: если клинические результаты при этом похожи, то возникает эффект «me-too», либо в отношении эффективности, либо в отношении побочных эффектов. При этом, несмотря на сходство в некоторых клинических результатах, препараты могут оказывать различное влияние на «иные» клинические параметры. Поэтому, не надо кричать «me-too» слишком громко. В данной главе представлены основные структуры и механизмы действия блокаторов дофаминовых рецепторов («антипсихотиков»), агонистов моноаминов («антидепрессантов»), модификаторов вторичных мессенджеров («стабилизаторов настроения»), агонистов ГАМК («анксиолитиков») и других лекарственных агентов.

БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ («АНТИПСИХОТИКИ»)

Первым «антипсихотиком» был Хлорпромазин, «классическое» средство класса фенотиазинов (Рисунок 3.1).

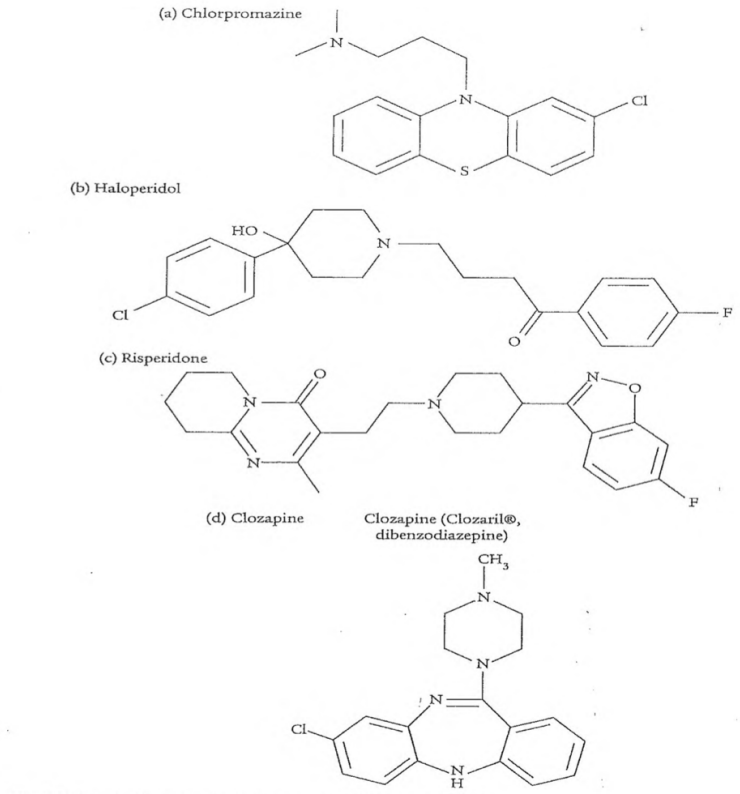
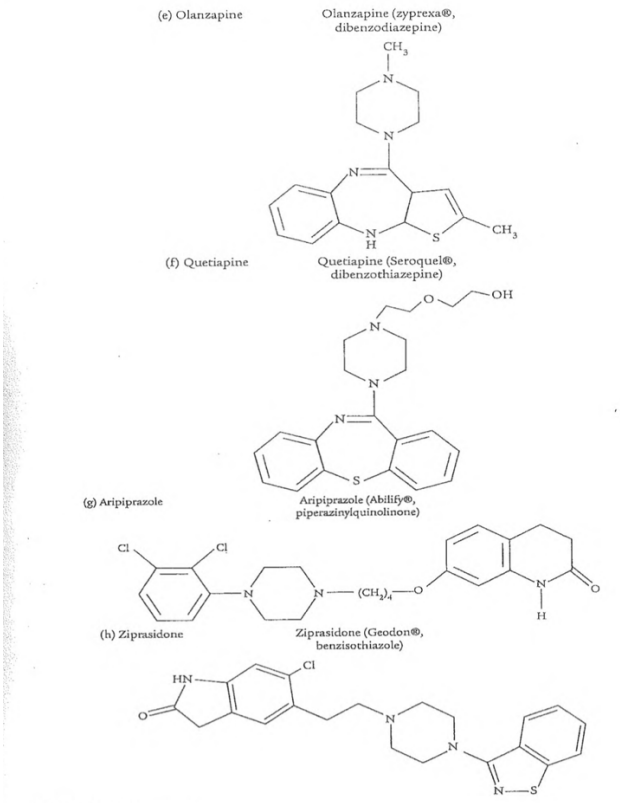


РИСУНОК 3.1

Фармакологическая структура блокаторов дофаминовых рецепторов.



Как видно на первой части рисунка 3.1., Хлорпромазин имеет «классическую» трициклическую структуру: два бензольных кольца, соединенных гетероциклической структурой. Центральное кольцо «закреплено» атомом азота в верхней части, и атомом серы в нижней части. К азоту присоединяется углеводная боковая цепь, с терминальной аминной группой. Данная аминная группа находится в конце трех углеводных звеньев, поэтому ее называют «третичной аминной группой». Результаты клинических исследований демонстрируют, что большинство трициклических препаратов с третичной аминной группой имеют большой ряд сходных побочных эффектов: *антихолинергические* (сухость во рту, когнитивные нарушения, запоры), *антигистаминные* (увеличение массы тела, седативный эффект), и *антиадренергические побочные эффекты* (сексуальные дисфункции, ортостатическая гипотензия, когнитивные нарушения). В 1950-х годах прошлого столетия, в «классической» работе французских психиатров Жана Деле, и Пьера Деникера была описана эффективность Хлорпромазина при лечении психозов в рамках мании, и шизофрении. В последующие два десятилетия было разработано множество других фенотиазинов, которые также продемонстрировали клиническую эффективность при лечении психозов. К 1970-м годам прошлого века был разработан Галоперидол, препарат другого фармакологического класса (бутирофенонов), который оказался клинически эффективным при психозах, без большей части побочных эффектов третичных аминов, связанных с применением Хлорпромазина, и ряда других фенотиазинов. Данный препарат был разработан скандинавским психиатром и фармацевтом Полом Янссеном (рис. 3.1b). Структурно Галоперидол не имеет абсолютно никакого сходства с фенотиазинами. Он представляет собой углеводную цепь с бензольным кольцом на каждом конце, и одной гетероциклической структурой, соединенной с бензольным кольцом на одном конце. Это кольцо содержит в себе хлорид-ион; противоположное бензольное кольцо включает фторидное соединение. Оставшаяся углеводная цепь

достаточно проста, за исключением атома кислорода с двойной связью в центре. Хлорпромазин и Галоперидол являются «знаковыми» «традиционными» блокаторами дофаминовых рецепторов (иногда их называют «типичными» антипсихотиками, по непонятным причинам). В 1980-х и 1990-х годах прошлого столетия Янссен, к тому времени основавший свою собственную фармацевтическую компанию, пытался «улучшить» Галоперидол, в целях уменьшения его экстрапирамидных побочных действий, с одновременным повышением клинической эффективности. Он объединил молекулу Галоперидола с агентом, блокирующим серотониновые рецепторы- Ритансерином. Новое соединение получило название Рисперидон (рис. 3.1c). Измененная молекула в своей структуре содержит узнаваемый фторид-ион в бензольном кольце на одном конце. Но теперь это бензольное кольцо соединено с гетероциклической структурой двойной связью амина, которая, в свою очередь, соединена с другой гетероциклической структурой, затем с короткой углеводной цепочкой, соединенной с другим бензольным кольцом, и, наконец, с еще одной гетероциклической структурой. Являясь довольно сложной молекулой, Рисперидон по своей клинической эффективности был похож на Галоперидол, но, как первоначально «задумывалось», с более низким потенциалом развития экстрапирамидных нарушений, что стало большим прорывом. Новый препарат заметно меньше вызывал развитие поздней дискинезии (распространенное клиническое заблуждение: это не так; клинические доказательства будут представлены в главе 10). За триумфальным появлением Рисперидона на фармацевтическом рынке, сразу же появился Оланзапин, а затем Кветиапин. Структурно данные препараты были получены на основе Клозапина. Все перечисленные выше препараты обеспечивали блокаду серотониновых рецепторов, наряду со «стандартной» блокадой дофаминовых рецепторов, характерной для всего класса препаратов. Данные дофаминовые/серотониновые блокаторы (часто называемые «атипичными», что является в корне неверным термином, поскольку неясно, что

было «типичным» в препаратах предыдущего поколения) являются наиболее часто используемым в настоящее время поколением блокаторов дофаминовых рецепторов. С точки зрения хронологии, появление на фармацевтическом рынке Клозапина (первый препарат в своем подклассе блокаторов дофаминовых рецепторов) предшествовало, началу массового применения Рисперидона (рис. 3.1 d). Данный препарат был впервые представлен на фармацевтическом рынке в 1960-х годах прошлого столетия, после чего он быстро вошел в клиническую практику в некоторых странах Европы. Однако несколько смертельных случаев от агранулоцитоза, привели к его изъятию с европейского фармрынка в 1970-х годах. Препарат был «реанимирован» в конце 1980-х годов, и вновь введен в клиническое применение, с условиями обязательного мониторинга (еженедельно) анализа крови, с целью выявления агранулоцитоза на самых ранних стадиях, и предотвращения смертельных исходов, посредством немедленного прекращения приема лекарственного препарата. Возвращение Клозапина из «небытия», открыло дорогу Рисперидону, и другим блокаторам дофаминовых/серотониновых рецепторов. Это стало возможным лишь по одной причине- Клозапин демонстрировал явную эффективность, в сравнении традиционными блокаторами дофамина. В начале 1990-х годов, произошел последний «ренессанс» по-настоящему эффективного препарата. Данное событие привело к выписке из психиатрических больниц большого количества пациентов, которых не могли выписать годами, а иногда и десятилетиями, при использовании «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов. К сожалению, в историческом разрезе оказалось, что ни один из «поздних» блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов, не был, столь же эффективен как Клозапин, в сравнении с традиционными дофаминовыми блокаторами. С клинической точки зрения Клозапин и по сей день остается «изюминкой» в своем классе препаратов. И при всем при этом, к сожалению, помимо риска агранулоцитоза, Клозапин, несомненно, является самым «опасным»

блокатором дофаминовых рецепторов, в аспекте большинства общесоматических рисков, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, и рисков внезапной смерти. Структура Клозапина представлена на рисунке 3.1d. Хотя Клозапин и относится к классу дибензодиазепинов, в основе его структуры лежит знакомая трициклическая структура, как и у Хлорпромазина, с той лишь разницей, что у Клозапина в гетероциклической структуре, соединяющей две бензольные группы, присутствует аминная группа (в то время как у Хлорпромазина в данном месте находится атом серы). В отличие от Хлорпромазина, Клозапин также имеет гетероциклическую аминную боковую цепь (тем самым, отличаясь от третичной аминной боковой цепи). При этих двух, казалось бы, незначительных структурных различиях (аминная группа вместо атома серы, и гетероциклическая, а не третичная аминная боковая цепь), Клозапин гораздо эффективнее Хлорпромазина, вызывает гораздо реже экстрапирамидные нарушения, никогда не вызывает поздней дискинезии. Однако, он является и самым опасным препаратом с общесоматической точки зрения по многим пунктам: агранулоцитоз, сердечно-сосудистые нарушения, антихолинергические, антиадренергические, антигистаминные побочные эффекты, осложнения со стороны ЖКТ, и т.д. Приведенные риски гораздо выше, по сравнению с Хлорпромазином. Сравнение Клозапина и Хлорпромазина дает нам «ключевой урок» психофармакологии: небольшие различия в фармакологической структуре могут демонстрировать огромные различия в клинической эффективности, и/или побочных эффектах. Появление Рисперидона на фармацевтическом рынке стало прогрессом в психофармакологии, с точки зрения возможных рисков, и побочных эффектов, в сравнении с Клозапином. Препарат не вызывал развитие агранулоцитоза, а несколько позднее стало известно, что его побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, намного ниже, чем у Клозапина. При этом, в отличие от Клозапина, Рисперидон не демонстрировал большей эффективности, чем «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов.

Оланзапин (рисунок 3.1e) был разработан на основе структуры Клозапина в качестве «эталонного образца» препарата «новой волны». Авторы химической формулы Оланзапина, надеялись создать блокатор дофаминовых/серотониновых рецепторов, который был бы одновременно более эффективным, чем препараты предыдущего поколения, и не таким опасным, как Клозапин. Оланзапин оправдал вторую часть мечтаний, оставив первую часть «снов» фармакологов, всего лишь «снами»: препарат был безопаснее Клозапина, но, как и Рисперидон, оказался не эффективнее Галоперидола, или других «традиционных» блокаторов дофамина. Поскольку он был создан на основе Клозапина, неудивительно, что в основе Оланзапина находится «классическая» трициклическая структура, но с небольшими изменениями: одно из бензольных колец, было заменено на гетероциклическую структуру с группой серы, и только одной двойной связью. Другими словами, три кольца в основании — это две гетероциклические структуры, и одна бензольная группа, (а не две), и одна гетероциклическая структура, как при варианте «классической» трициклической структуры Хлорпромазина и Клозапина. В остальном-Оланзапин такой же препарат, как и Клозапин, с аналогичной гетероциклической аминной боковой цепью. Незначительные «косметические» изменения (замена одной бензольной группы на гетероциклическое соединение серы)-привели к значимым изменениям клинического профиля: полностью исчез риск развития агранулоцитоза. Но при этом, отмечалась значимое снижение клинической эффективности в сравнении с Клозапином. Как отмечалось ранее, в дальнейшем в арсенале практикующих врачей, и на фармацевтическом рынке, появился Кветиапин. Это была еще одна попытка «подражания» Клозапину (нивелировка его соматических побочных эффектов). Как представлено на рисунке 3.1f, в основе Кветиапина лежит та же трициклическая структура, с «возвращением» к двум бензольным кольцам, и срединной гетероциклической структуре (как у Клозапина), отличаясь тем самым от Оланзапина. Основным отличием от Клозапина стало то, что к

гетероциклической боковой цепи амина, добавлена дополнительная углеводная боковая цепь. Клиническая эффективность, к сожалению, осталась на «том же уровне»: Кветиапин оказался не так эффективен, как Клозапин, или, как Оланзапин и Клозапин. При приеме препарата по-прежнему были велики риски со стороны сердечно-сосудистой системы, и ряд т.н. «трициклических» побочных эффектов (антигистаминные, антихолинергические, антиадренергические («ААА трицикликов»)). Все обсуждаемые выше дибензодиазепины, являются блокаторами серотониновых рецепторов, хотя и не в такой степени, как Рисперидон; все препараты вызывают значимое увеличение массы тела (гораздо большее, в сравнении с Рисперидоном), и гораздо большее, чем «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов (особенно Галоперидол). XXI век начался с «нового списка» препаратов-блокаторов дофаминовых рецепторов. Клозапин и его аналоги (Оланзапин и Кветиапин), наряду с Рисперидоном, можно считать *первым поколением* блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов. Все *эти препараты являются структурными вариантами* Клозапина, или Галоперидола в сочетании с Ритансерином. За последние 15 лет (или около того) в различных лабораториях фармацевтических компаний, было разработано около полудюжины новых блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов, которые по своей фармакологической структуре *существенно отличаются* от своих предшественников первого поколения блокаторов серотониновых/дофаминовых рецепторов. *Препараты второго поколения* блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов, исторически появились на фармацевтическом рынке, начиная с Арипипразола (рисунок 3.1g), за которым последовал быстрый выход Зипрасидона (рисунок 3.1h). Недавно на рынке появился ряд других препаратов: **Азенапин**, **Луразидон**, **Илоперидон**, и **Карипразин**. Несмотря на принадлежность к разным фармакологическим классам (Арипипразол-фенилпиперазин; Зипрасидон-бензизоксазол), все перечисленные выше новые блокаторы дофаминовых/серотониновых

рецепторов, имеют главное структурное сходство: они представляют собой длинные углеводные цепи, включающие несколько бензольных и гетероциклических групп на обоих концах, с нециклическим углеводным звеном в центре общей молекулы. Данное описание, само по себе, не является каким-то «особенным» фармакологическим, или клинико-диагностическим параметром для достижения значимых терапевтических результатов, но при этом, оно примечательно тем, что заметно отличается от трициклической «базовой структуры» большинства «традиционных» дофаминовых блокаторов, и блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов первого поколения. Если говорить в общем, то эта длинная сложная молекула, с множеством бензольных и гетероциклических колец (см. выше), в рамках «общей концепции» больше похожа на Галоперидол, и Рисперидон, чем на другие препараты с «антипсихотическим» и «антиманиакальным» действием. Возможно, это достаточно «общее отличие» может отчасти объяснить определенные «сходства» в аспекте развития побочных эффектов: все препараты обладают потенциалом развития достаточно заметных ЭПС (экстрапирамидных симптомов), при малых рисках (вплоть до полного отсутствия) увеличения веса, или сердечно-сосудистых осложнений. В отличие от Клозапина, они «не более эффективны», чем предыдущее поколение антипсихотических средств. *Арипипразол* и *Зипрасидон* на этом фоне выделяются своими «бонусами», что конечно же отличает их от других блокаторов дофаминовых рецепторов: препараты обладают «антидепрессивными» биохимическими механизмами агонистов моноаминов. Арипипразол является «мягким» агонистом дофамина, обеспечивая стимуляцию рецепторов примерно на 30%. Таким образом несмотря на то, что он также является мощным блокатором дофаминовых рецепторов (демонстрируя при применении в высоких дозах блокаду 90-95% рецепторов, и более), процессу дофаминовой блокады в определенной степени противостоит стимуляция 30% рецепторов (рис. 3.2).

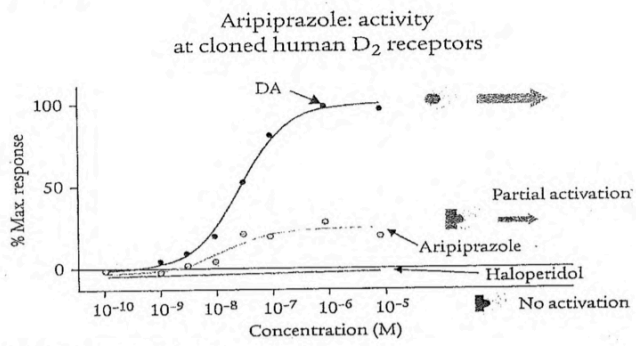


РИСУНОК 3.2

агонистическое влияние Арипипразола на дофаминовые рецепторы

Как уже понятно, данный препарат не способен блокировать активность дофаминовой рецепторной системы более чем на 70%. Следствием невозможности достижения полной блокады дофаминовых рецепторов может быть то, что Арипипразол не обладает мощной антипсихотической активностью, делая нецелесообразным его применение при тяжелых формах шизофрении. Напротив, парциальный агонизм препарата к дофаминовым рецепторам, придает ему некоторые преимущества при лечении ряда депрессивных симптомов (т.н. «атипичные депрессии») в сравнении с другими блокаторами дофаминовых рецепторов. Другим препаратом с парциальным агонизмом моноаминов является Зипрасидон. Данный препарат обладает мощной блокадой обратного захвата серотонина, и норадреналина, что в принципе «эквивалентно» «стандартным эффектам» СИОЗС и ТЦА (рис. 3.3).

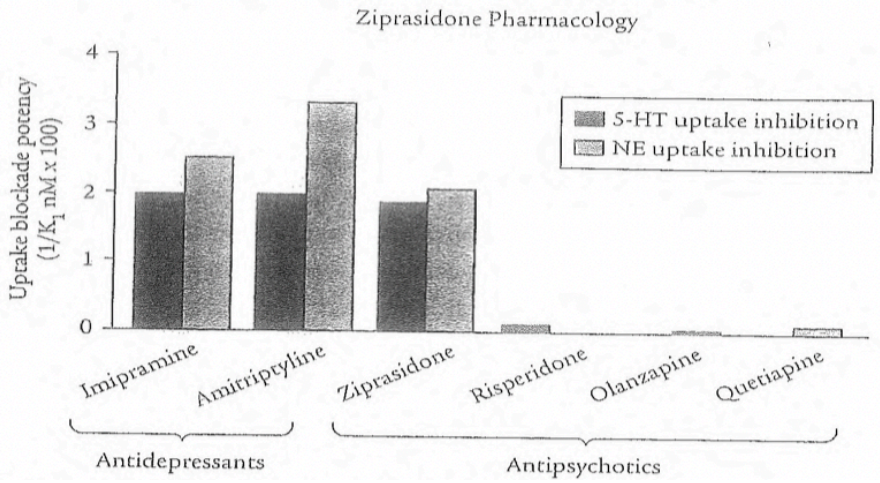


РИСУНОК 3.3

Зипрасидон: блокада моноаминовых рецепторов

Таким образом, прием Зипрасидона способен обеспечить полную блокаду дофаминовых рецепторов, наряду с эффектами SRI, или TCA. Как и в первом примере (с Арипипразолом), моноаминовый агонизм Зипрасидона, ограничивает его способность оказывать глобальное антипсихотическое действие при тяжелых формах шизофрении, но в то же время, дает ему некоторые преимущества при лечении симптомов нарушенного настроения. Следует не забывать о том, что описанный выше моноаминовый агонизм Арипипразола и Зипрасидона, может вызывать инверсию аффекта у определенной части пациентов. Иными словами, прием Зипрасидона можно сравнить с действием «тотальных» блокаторов дофаминовых рецепторов, наряду с SRI или TCA. Формирование клинических терапевтических эффектов в сфере аффективных нарушений, зависит от дозы данных препаратов.

Как не покажется странным странно, но эти два препарата оказывают «больше пользы» при лечении депрессии (по сравнению со случаями лечения психозов), особенно при использовании низких доз (что приводит к большему риску развития мании). При маниакальных состояниях, и ряде психотических нарушений, препараты эффективны в более высоких дозах. В случаях применения Арипипразола для лечения «атипичной» депрессии, большая клиническая эффективность достигается в диапазоне доз менее 10 мг/сут, при использовании более высоких доз- эффективность снижается. Когда применяются дозы от 10 мг/сут., и выше, блокада дофаминовых рецепторов данным препаратом усиливается, и приближаясь к 90% и выше. В случае использования Зипрасидона мощная блокада механизмов обратного захвата серотонина и норадреналина, возникает уже на самых минимальных дозах, но при этом, блокада дофаминовых рецепторов, не достигает высоких показателей (80-90%). 90% рецепторов блокируются при использовании доз препарата от 80 мг/сут и выше. Таким образом, дозы Зипрасидона ниже 80 мг/сут., превращают препарат в мощный моноаминовый агонист, с «легкой», или «умеренной» блокадой дофаминовых рецепторов. Подобные

«ножницы» в механизмах действия препарата, делают эффективным его применение при лечение депрессивных симптомов. И конечно, не следует забывать о том, что препарат также может вызвать инверсию аффекта. Другие новые антагонисты дофаминовых рецепторов (Луразидон, Илоперидон, Карипразин, Азенапин) не отличаются столь значимым моноаминовым агонизмом, поэтому, по сравнению с Арипипразолом и Зипрасидоном, данные препараты более эффективны при тяжелых психозах в рамках расстройств шизофренического спектра, но при этом, менее эффективны, при лечении маниакальных нарушений. Несмотря на это, применение данных препаратов, несет в себе ряд преимуществ при лечении депрессии (особенно при смешанных состояниях), о чем будет сказано ниже.

АГОНИСТЫ МОНОАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ («АНТИДЕПРЕССАНТЫ»)

В настоящее время существует четыре основных класса агонистов моноаминовых рецепторов, применяемых в основном для лечения различных по структуре депрессивных состояний: ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), и амфетамины (агонисты дофаминовых рецепторов). Пятая категория лекарственных агентов, принадлежащих к данному классу (в нее входят препараты, не принадлежащие к перечисленным выше подклассам), появилась на фармацевтическом рынке относительно недавно, т.н. «препараты особой химической структуры».

Ингибиторы обратного захвата серотонина

SRI были впервые представлены на фармацевтическом рынке в конце 1980-х годов в США, а в 1990-х годах прошлого столетия, их количество, и назначения резко возросли. Первым препаратом в США был Флуоксетин («Прозак»), а в странах Европы-Циталопрам («Селекса/Циталопрам»). Прозак стал «культурной иконой», вдохновив различных писателей на создание литературных произведений, в которых описывались достоинства, либо

«радикальные» недостатки. Нет сомнений в том, что в 1990-х годах SRI радикально изменили процесс амбулаторного лечения депрессивных заболеваний не только в умах психиатров, но и в рамках общей медицины. Причины такой революции, последствия которой только сейчас реально осознаются в клинической практике, весьма многочисленны, и будут более подробно рассмотрены ниже (рис. 3.4). Первые препараты, появившиеся на фармацевтическом рынке, продавались как «СИОЗС», или «селективные» ингибиторы обратного захвата серотонина. Данное название было не чем иным, как маркетинговым трюком производителей Прозака, который применялся для того, чтобы врачи и пациенты легко отличали данные препараты от ТЦА и ИМАО, которые по своим механизмам также увеличивали активность норадреналина и/или дофамина. Основная идея «маркетингового трюка» заключалась в том, что «селективность/избирательность» чрезвычайно хороший механизм, который, в частности, обеспечивает меньшее количество побочных эффектов. На самом деле, за исключением Циталопрама, данный класс не является «селективным», а аббревиатура «SSRI/СИОЗС» не является корректной с фармакологической точки зрения. Поэтому в данном контексте более предпочтительным будет использование аббревиатуры «SRI/ИОЗС», убрав первую букву «S», обозначающую «селективность». Прежде всего, это связано с тем, что большинство SRI оказывают влияние на другие моноамины. К препаратам ИОЗС, которые также являются ингибиторами обратного захвата норадреналина (ИОЗСН), относятся Флуоксетин, Венлафаксин, Десвенлафаксин, Пароксетин, Дулоксетин, и Вортиоксетин. При этом, Сертралин также является ингибитором обратного захвата дофамина (рис. 3.5, 3.6, 3.7 и 3.8).

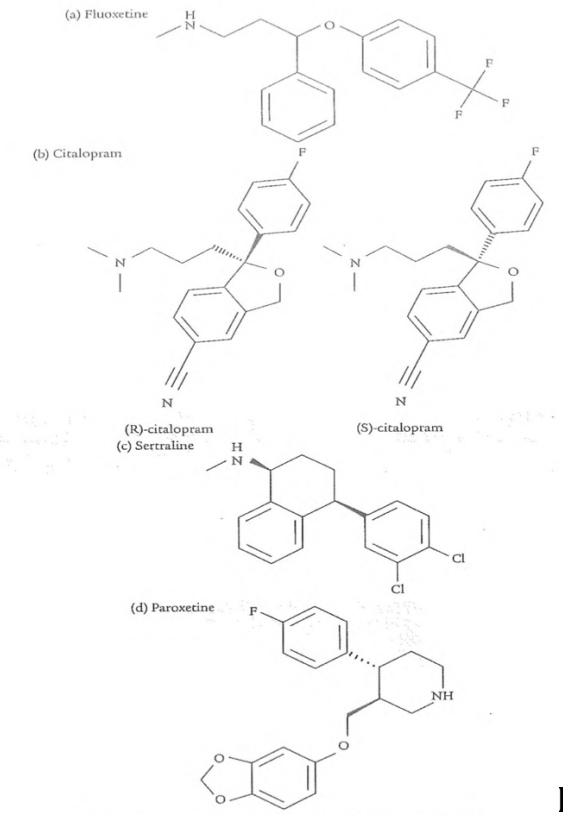
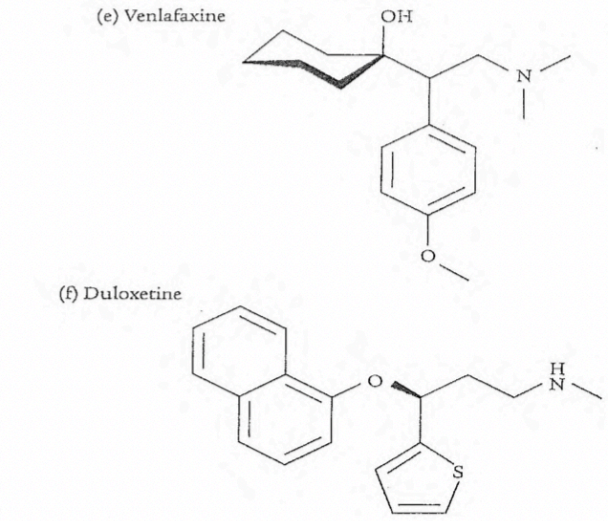


РИСУНОК 3.4

Фармакологическая структура основных ингибиторов обратного захвата серотонина.



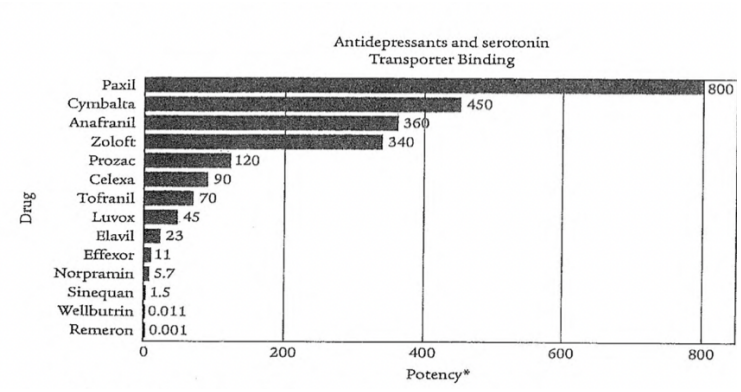


РИСУНОК 3.5

Ингибирование обратного захвата серотонина, источник: Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. Mayo Clinic Proceedings76(5), 511—527. Reprinted with permission from Elsevier.

*Примечание: *10 7 x 1/K, где KD = соотношение константы диссоциации

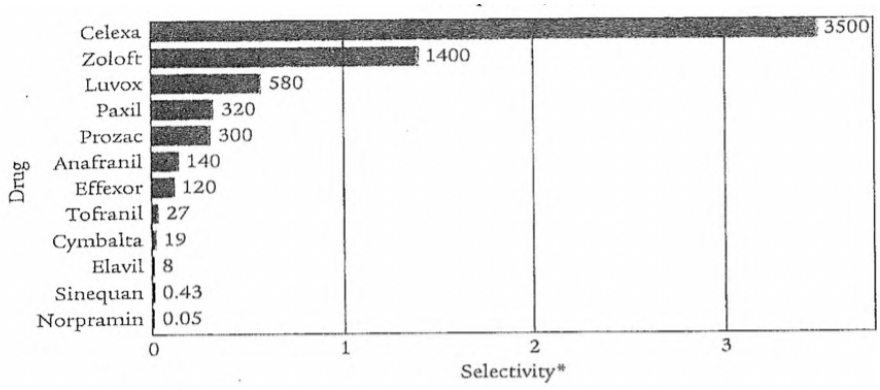


РИСУНОК 3.6

Селективность блокады обратного захвата серотонина, источник: Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. Mayo Clinic Proceedings, 76(5), 511-527. Reprinted with permission from Elsevier.

Селективность антидепрессантов по степени связывания с транспортером серотонина (SERT), в сравнении с транспортером норадреналина (NET).

*Примечание: соотношение КД (константы диссоциации): KD NET/KD SERT

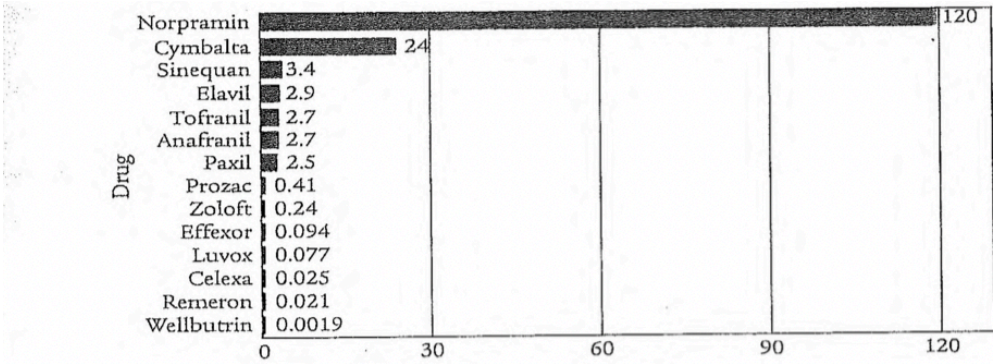
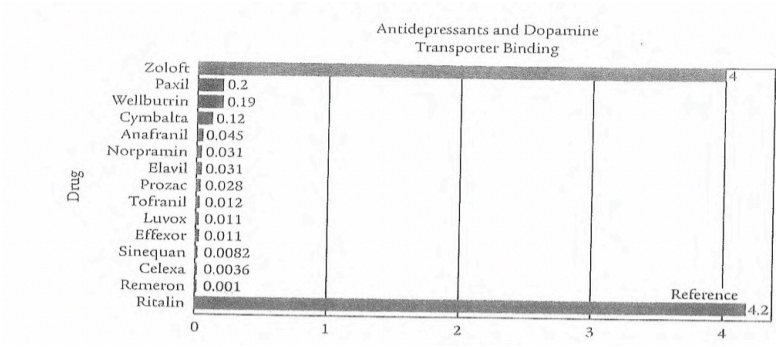


РИСУНОК 3.7

Ингибирование обратного захвата норадреналина, источник: Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. Mayo Clinic Proceedings, 76(5), 511—527. Reprinted with permission from Elsevier.

Антидепрессанты и процесс связывания с транспортером норадреналина.

Потентность* *10"7x1/KD, где KD - константа равновесной диссоциации



Антидепрессанты и процесс связывания с транспортером дофамина

РИСУНОК 3.8

Блокада обратного захвата дофамина, источник: Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. Mayo Clinic Proceedings, 76(5), 511-527. Reprinted with permission from Elsevier.

Тразодон, Нефазодон, и Вилазодон —представители SRI, которые способны блокировать 5HT-2 и 5HT-3 рецепторы. Данный эффект теоретически увеличивает нейротрансмиссию серотонина через 5HT1-рецепторы, что, по мнению некоторых авторов, более «специфично» при лечении депрессии. Клинически данные препараты вызывают *меньше сексуальных дисфункций*, чем «стандартные» («классические») SRI. Кроме того, они улучшают сон (в отличие от ухудшения сна), вызываемого большинством ИОЗС. Только *Циталопрам* (и его энантиомер *Эсциталопрам*) и *Тразодон* (плюс его разновидности) являются «чистыми» SRI, без какого-либо «дополнительного» ингибирования обратного захвата других моноаминов. Как уже упоминалось ранее, все SRI действуют на серотонинергические аксоны, которые локализованы в медиальном пучке переднего мозга (MFB), который выступает в роли «посредника» всех трех основных проекций моноаминовых нейротрансмиттеров в лимбические и лобные области. Данные проекции тесно переплетаются, взаимодействуя друг с другом в MFB, прежде чем они достигнут «конечного пункта назначения» - лимбической области. Именно поэтому невозможно воздействовать на только один из моноаминов покрышки мозга, не оказывая действия на другие. По совокупности причин (фармакологических и анатомических), не существует по-настоящему «селективного» ингибитора обратного захвата серотонина. Поэтому аббревиатура

«SSRI» — это прежде всего маркетинговый инструмент, не имеющий достоверной научной доказательности. Вместо нее мы предлагаем использовать аббревиатуру «SRI».

Трициклические антидепрессанты

ТЦА были разработаны в 1950-х годах прошлого столетия. Первым препаратом, доказавшим свою эффективность при лечении «эндогенной» депрессии, был Имипрамин, созданный Роландом Куном и его коллегами в Швейцарии (рис. 3.9). По мере развития фармацевтической индустрии были разработаны различные препараты, которые широко использовались в клинической практике, вплоть до 1980-х годов прошлого века. Постепенно большая часть из них, была вытеснена с фармацевтического рынка, лекарственными агентами класса SRI, и рядом других препаратов. На сегодняшний день принято выделать два основных класса ТЦА: *третичные* и *вторичные амины*. К третичным аминам относятся Имипрамин, и Амитриптилин; их метаболитами являются вторичные амины: соответственно, Дезипрамин и Нортриптилин. Третичные амины по своей сути являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина. Вторичные амины, наоборот, слабее ингибируют процессы обратного захвата серотонина, и при этом, более «избирательны» в отношении ингибирования обратного захвата норадреналина. Дезипрамин является «чистым» селективным NRI, единственным подобным препаратом в психофармакологии, помимо Атомоксетина (см. ниже). Помимо препаратов, отмеченных выше, существует множество других представителей ТЦА с небольшими структурными отличиями, и определенными нюансами в области «нишевого» клинического применения. Кломипрамин, *третичный амин* с механизмами ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина, был популярен некоторое время для лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). *Молиндон*-это ТЦА с блокадой дофамина, который был выведен на фармацевтический рынок, с целью применения при лечении психотической

депрессии. Доксепин — это ТЦА (третичный амин), обладающий мощными антигистаминными механизмами, и выраженным седативным действием. Препарат применяется в низких дозах для лечения нарушений сна, а в более высоких - для облегчения т.н. «невротических экскориаций» (расчесы, дерматологические проявления тревоги или депрессии).

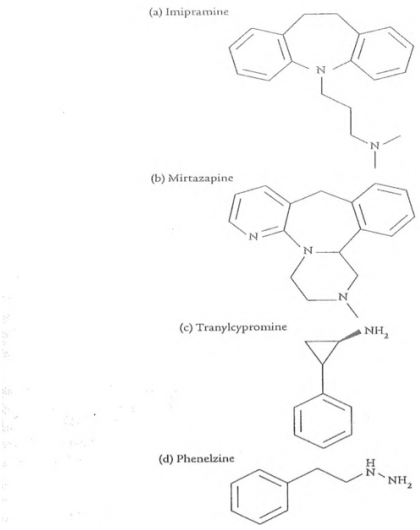


РИСУНОК 3.9

Фармакологическая структура основных препаратов класса трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

Практически одновременно с ТЦА в 1950-х годах прошлого столетия, на фармацевтическом рынке появились первые препараты класса ИМАО, в частности, «Нардил» (Фенелзин), разработанный Натаном Кляйном. Несколько позднее, список препаратов данного класса расширился, из-за появления «Парната» (Транилципромин) и «Марплана» (Изокарбоксазид). Препараты класса ИМАО необратимо блокируют функции фермента моноаминоксидазы, с помощью которого метаболизируются три моноамина (дофамин, норадреналин, и серотонин). За счет данного механизма, перечисленные моноамины остаются в синапсах, а их активность заметно повышается. По причине значимого повышения активности норадреналина, препараты класса ИМАО, могут существенно повышать АД, вплоть до развития гипертонического криза. Кроме этого, по причине лекарственного

взаимодействия с лекарственными препаратами на основе опиатов, и другими серотонинергическими препаратами, сочетанное применение последних с ИМАО, может вызвать развитие серотонинового синдрома. Из-за перечисленных выше потенциально смертельных, с общемедицинской точки зрения побочных эффектов, связанных с применением препаратов класса ИМАО (гипертонический криз + серотониновый синдром)- использование MAOI в клинической практике существенно уменьшилось, после разработки TCA (ТЦА) и SRI (ИОЗС). По причине структурного сходства тирамина (содержащегося в некоторых продуктах питания), с тирозином (который является предшественником норадреналина), пациенты, получающие лечение препаратами класса ИМАО, должны были соблюдать строгую диету, исключающую продукты, богатые тирамином, чтобы избежать развития гипертонического криза. Данная диета предполагает отказ от выдержанных сыров, красного вина, и соевого соуса, а также некоторых других продуктов. Ограничительный фактор диеты, связанный с лечением препаратами класса ИМАО, и соматические риски сформировали «комплекс факторов», ограничивающих применение данных препаратов. Относительно недавно (в историческом контексте) были разработаны обратимые ингибиторы ИМАО (RIMA), в частности, Моклобемид. Данный препарат неплохо продавался в странах Европы, и Канаде, но так и не появился на американском рынке. Многочисленные исследования не демонстрировали, большей эффективности Моклобемида, в сравнении с другими, доступными на рынке моноаминовыми агонистами. Селегилин был еще одним ИМАО, применение которого в низких дозах, блокировало метаболизм дофамина. Клиническое применение данных препаратов не обуславливало необходимость в строгой диете, как в случаях «классических» ИМАО, поскольку метаболизм норадреналина «затрагивается» в меньшей степени. В последние годы, Селегилин продается на фармацевтическом рынке в форме пластыря для лечения депрессии (в отличие от таблеток, применяемых при лечении болезни

Паркинсона). Применение Селегилина в более высоких дозах (9-12 мг/день в форме пластыря, и 20-30 мг/день в форме таблеток) приводит к блокированию активности МАО, связанную с норадреналином и серотонином. Поэтому при использовании высоких доз Селегилина, рекомендуется соблюдение диеты, как в случаях «классических» препаратов класса ИМАО.

Агонисты дофаминовых рецепторов

(амфетамины и другие лекарственные агенты)

Амфетамины представляют собой мощные ингибиторы обратного захвата дофамина, при этом выступая в роли «прямых» агонистов дофаминовых рецепторов (рис. 3.10). В настоящее время на фармацевтическом рынке существуют два основных типа отпускаемых по рецепту амфетаминов: декстроамфетамин (и его разновидности), и метилфенидат (плюс его разновидности). Последний препарат, наряду с описанными выше механизмами, также блокирует механизмы обратного захвата норадреналина. Другие агонисты дофаминовых рецепторов (которые по фармакологической структуре не относятся к классу амфетаминов), включают в себя Модафинил («Provigil»), и Армодафинил («Nuvigil»). Данные препараты в большей степени блокируют норадреналин, при этом обладая схожими («психостимулирующими») эффектами, с «классическими» амфетаминами. Абсолютно верным является тот факт (но не все об этом знают), что Бупропион («Wellbutrin») по своей химической структуре представляет собой Амфетамин, что объясняет эффекты препарата, как агониста дофаминовых рецепторов, и норадреналина. При этом, Бупропион менее «мощен» в диапазоне данных эффектов, чем «классические» амфетамины (рис. 3.11).

Другие агонисты моноаминов

Миртазапин («Ремерон») повышает активность норадреналина, за счет механизмов блокады петли «отрицательной обратной связи»: пресинаптические альфа-2 рецепторы при стимуляции норадреналином в синапсе, посылают сигналы обратно в аксон, в целях снижения выработки норадреналина

(рисунок 3.12). Миртазапин блокирует данные пресинаптические альфа-2-рецепторы, тем самым увеличивая «доступность» норадреналина в синапсе. Миртазапин оказывает непосредственное стимулирующее влияние на серотониновые рецепторы, при этом, блокируя 5НТ-3 рецепторы, что приводит к увеличению нейротрансмиссии серотонина через 5НТ-1 и 5НТ-2 рецепторы, которые, (как принято считать), играют ведущую роль в развитии симптомов депрессии. Благодаря описанным выше т.н. «комплексным эффектам», не связанным с ингибированием обратного захвата, Миртазапин оказывает тот же клинический эффект, что и многочисленные SRI, при этом, сам препарат является агонистом норадреналина и серотонина.

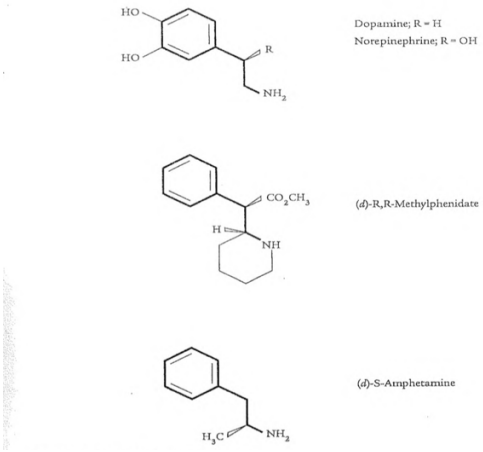


РИСУНОК 3.10
Психостимуляторы класса амфетаминов

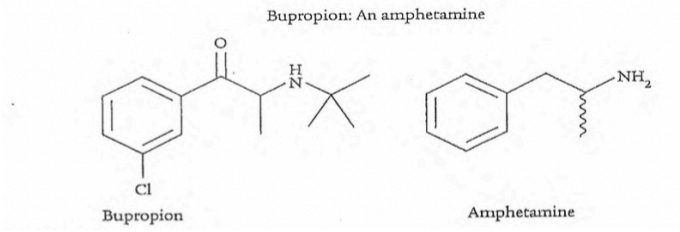


РИСУНОК 3.11
Бупропион.

Блокируя 5-НТ3 рецепторы, Миртазапин вызывает существенно меньше сексуальных побочных эффектов, более характерных для ИОЗС. «Ложкой дегтя» при этом, является значимое увеличение массы тела, в отличие от большинства ИОЗС. Атомоксетин («Strattera») -чистый NRI (ингибитор обратного захвата норадреналина), своего рода «современная версия»

Дезипрамина. Как и последний, он по своей сути «честно принадлежит» к классу «антидепрессантов». При этом, производитель Атомоксетин не позиционировал препарат как таковой (несмотря на доказанную эффективность в клинических испытаниях) начиная с 2000 года, когда он появился на американском фармацевтическом рынке. Давно было известно, что клиническое применение Дезипрамина эффективно при лечении СДВГ в детском возрасте. Теоретически, если бы Атомоксетин «присоединился» к длинному списку многочисленных «антидепрессантов», то препарат мог бы стать первым «отдельно продаваемым» препаратом неамфетаминовой структуры для лечения СДВГ. Однако, производитель препарата решил, что «основным» показанием к применению будет лечение СДВГ. Данный шаг, стал «вишенкой на торте»: вместо того, чтобы стать одним из многих лекарственных средств для лечения СДВГ в детском возрасте, компания-производитель Атомоксетина, получил разрешение FDA на то, чтобы препарат стать первым средством для лечения СДВГ у взрослых пациентов. После всех юридических и маркетинговых перипетий, произошли значимые изменения в научных исследованиях, подтверждающих «существование» СДВГ у взрослых пациентов, в отличие от эпохи до появления «Страттеры», когда результаты большинства исследований, указывали на то, что СДВГ «невозможен» у взрослых пациентов. Более подробно данный вопрос рассматривается в Приложении III, данного руководства.

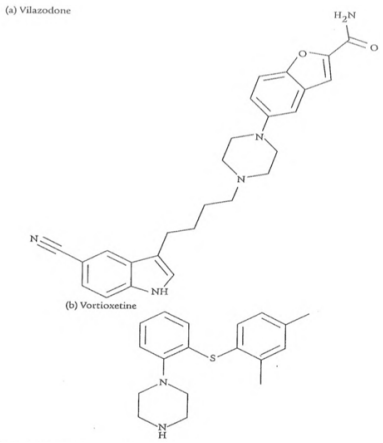


РИСУНОК 3.12
Другие антидепрессанты.

МОДИФИКАТОРЫ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ («СТАБИЛИЗАТОРЫ НАСТРОЕНИЯ»)

Соли лития являются «знаковым» препаратом в данном классе. Литий оказывает разнообразные эффекты, характерные для вторичных мессенджеров, которые связаны с трансдукцией нейрональных сигналов. Данный процесс до настоящего времени плохо изучен клиницистами и нейробиологами. Нейротрансмиттеры (например, моноамины) являются «первичными» мессенджерами (рис. 3.13). Они обеспечивают связь между аксоном и дендритом, стимулируя, или блокируя постсинаптические рецепторы. После «первичного» мессенджа нейронная связь идет дальше внутри аксона, от постсинаптического рецептора, к циклическому аденозинмонофосфату (AMP), G-белкам, а затем множеству эндогенных белков внутри аксона (таких как пируваткиназа A/C, или фосфотидилинозитилфосфат-PIP). Перечисленные молекулы (циклический AMP, G-белки и эндогенные белки) называются «вторичными» мессенджерами (рисунок 3.14). Большинство психотропных лекарственных агентов являются «первичными» мессенджерами, с синаптической активностью. Дальнейшие изменения внутри пораженных аксонов являются «косвенными» по сути. Соли лития, вальпроаты, и Карбамазепин, минуя синапс, непосредственно действуют на «вторичные» мессенджеры внутри аксонов. Из всех перечисленных выше препаратов, соли лития обладают наиболее разнообразными эффектами в отношении «вторичных» мессенджеров. Литий стимулирует одни G-белки, и при этом, блокирует другие; он ингибирует пируваткиназу C, и «запускает» каскад PIP. Также литий обладает целым рядом эффектов, которые в финале заканчиваются действием на гены в ядре аксона. Гены в дальнейшем, «меняют приоритеты» в отношении того, какие нейротрансмиттеры они производят, меняя их связи с другими нейронами. По своей сути, это очень медленный процесс, но его результатом является изменение микроанатомии головного мозга. Связи и проекции пораженных нейронов, таким образом, со временем меняются.

Литий повышает активность нейропротекторных белков, таких как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), блокируя те белки, которые вызывают гибель нейронов, такие как bcl-2. Благодаря такому разнообразному спектру эффектов Литий дольше поддерживает жизнь нейронов, и данные эффекты, скорее всего, вовлечены в механизмы образования дополнительных связей между нейронами, которые реализуются при клиническом применении солей лития.

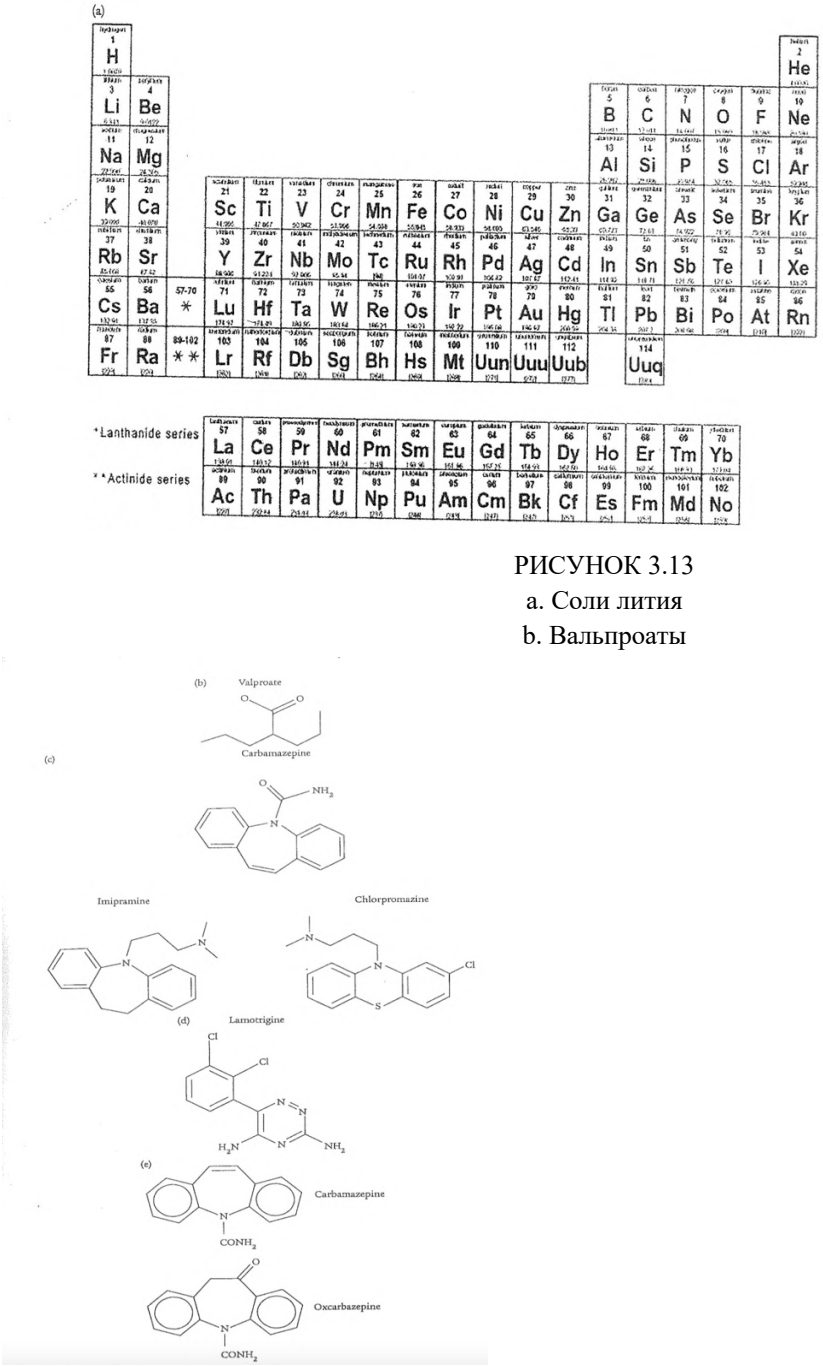


РИСУНОК 3.13
a. Соли лития
b. Вальпроаты

Вальпроаты и Карбамазепин более «ограничены» в своих эффектах по отношению к «вторичным» мессенджерам. Вальпроаты ингибируют активность пируваткиназы С, и оказывают влияние на некоторые другие «вторичные» мессенджеры. Карбамазепин оказывает влияние на циклический АМФ и G-протеины, но при этом, оказывает незначительно влияние в области «внутренних эффектов», на вторичные мессенджеры. Данные препараты оказывают слабое синаптическое действие не только на «вторичные» мессенджеры, но, и на нейротрансмиттеры. Соли лития и вальпроаты слабо стимулируют серотониновые рецепторы, при «умеренной» стимуляции вальпроатами, ГАМК-рецепторов. Сами по себе данные эффекты носят ограниченный характер, и в большинстве случаев имеют малое значение для клинической практики, в сравнении с *основными эффектами* «вторичных» мессенджеров. Единственным препаратом, обладающим некоторыми преимуществами, сопоставимым с «классическими» «стабилизаторами настроения» (предотвращение изменений аффекта)-является *Ламотриджин*. Данный препарат блокирует рецепторы глутамата, не демонстрируя при этом, общеизвестных, значимых, и прямых эффектов «вторичных» мессенджеров. Это своего рода является исключением из правила, согласно которому «стабилизаторы настроения» являются модификацией «вторичных мессенджеров».

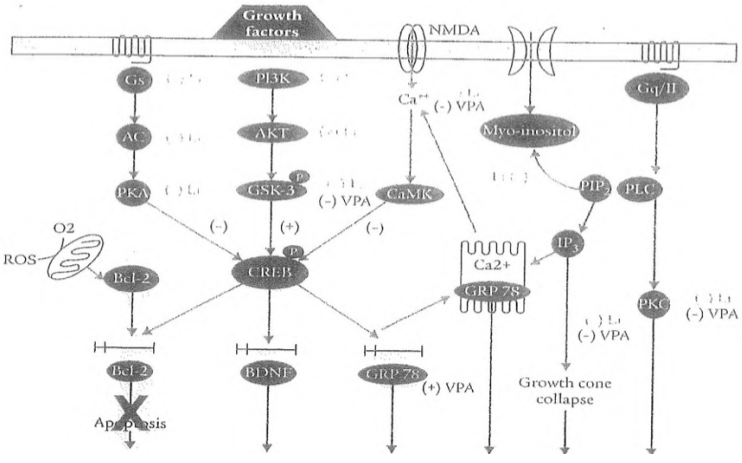


РИСУНОК 3.14

Эффекты «вторичных» мессенджеров на примере солей лития и вальпроатов.

АГОНИСТЫ ГАМК («АНКСИОЛИТИКИ»)

«Центральными» препаратами данного класса являются бензодиазепины: Диазепам («Валиум»), Лоразепам («Ативан»), Алпразолам («Ксанакс»), и ряд других (рисунок 3.15). Все перечисленные выше лекарственные средства стимулируют ГАМК-рецепторы «напрямую», открывая хлоридные каналы, что приводит к реполяризации нейронов. В свою очередь данный процесс приводит к торможению клеточной передачи.

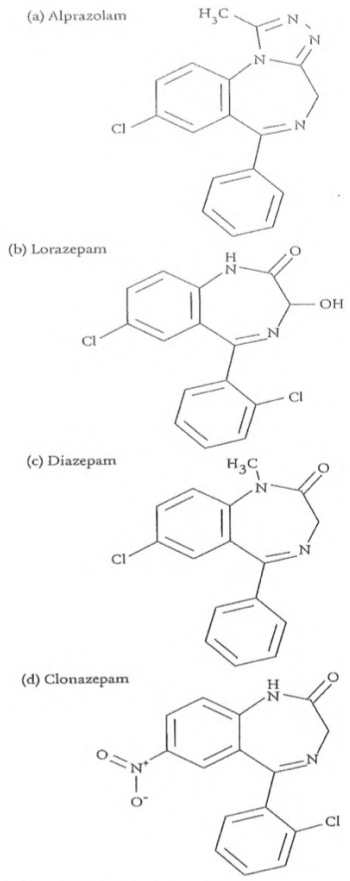


РИСУНОК 3.15 Фармакологическая структура бензодиазепинов.

Другие седативные средства, которые по мнению многих исследователей «не вызывают формирования зависимости», также по своей структуре являются ГАМК-ергическими препаратами: Золпидем («Ambien»), Залеплон («Sonata»), и Эсзопиклон («Lunesta») (рис. 3.16). Все три препарата непосредственно стимулируют те же субъединицы ГАМК-А рецепторов, на которые влияют бензодиазепины. Габапентин, и его метаболит Прегабалин

стимулируют ГАМК-рецепторы на другой субъединице, в сравнении с бензодиазепинами (рисунок 3.17).

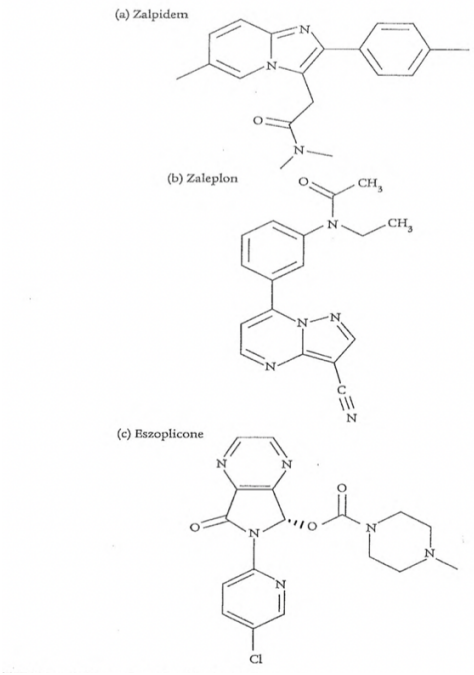


РИСУНОК 3.16
«Бензодиазепиноподобные» снотворные средства

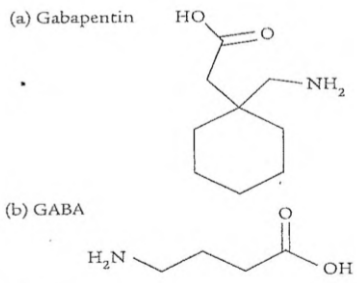


РИСУНОК 3.17
ГАМК и Габапентин.

ДРУГИЕ ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

К другим лекарственным средствам (с различной структурой), обладающим психотропными свойствами, и в некоторых случаях используемым в клинической психофармакологии, относят следующие:

1) Антигистаминные препараты: данные средства блокируют гистаминовые рецепторы. Используются при лечении легких тревожных расстройств, и «ситуационной» бессоннице. К ним относятся Дифенгидрамин («Бенадрил») и Гидроксизин («Атаракс»);

2) Агонисты мелатониновых рецепторов: Рамелтеон («Rozerem») -прямой агонист мелатониновых рецепторов. Используется для лечения инсомнии;
3) Альфа-адренергические блокаторы: Клонидин - блокатор постсинаптических альфа-1 рецепторов, используется при лечении тревожных расстройств, ночных кошмаров, в схеме лечения ААС (алкогольного абстинентного синдрома);

ЧАСТЬ II

Клиническая психофармакология основных классов лекарственных препаратов

Г Л А В А I

Агонисты моноаминовых рецепторов («Антидепрессанты») и агонисты дофаминовых рецепторов («Психостимуляторы»)

АГОНИСТЫ МОНОАМИНОВЫХ рецепторов («АНТИДЕПРЕССАНТЫ»)-один из самых широко используемых классов психотропных препаратов. Как известно, существует *три основных моноамина*, что позволяет выделять три основных типа агонистов моноаминовых рецепторов: серотонинергические агонисты, норадренергические агонисты, и дофаминергические агонисты. Как было описано ранее, все клинические эффекты, связанные с применением агонистов моноаминовых агонистов, чаще всего «комбинируются», чем встречаясь в т.н. «чистом виде».

АГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Основные представители лекарственных препаратов, являющиеся агонистами серотониновых рецепторов, «работают» как ингибиторы обратного захвата серотонина. Хотя их часто называют «селективными ингибиторами обратного захвата серотонина» (СИОЗС), мы уберем термин «селективные», и будем называть данные препараты «ИОЗС». Как обсуждалось ранее, подобное исправление сделано потому, что моноаминовые системы в

головном мозге тесно взаимосвязаны, и поэтому невозможно оказывать «чисто селективное действие», в рамках только одной моноаминовой системы (врезка 9.1). Если повышается активность серотонина, то данный процесс оказывает влияние на активность норадреналина и/или дофамина, посредством медиального пучка переднего мозга, в котором группа волокон «связывает» между собой аксоны различных моноаминовых систем. Даже на уровне синапса большинство препаратов ИОЗС не являются «селективными» в отношении серотонина, они также могут быть ингибиторами обратного захвата других моноаминов, как описывалось в главе 3 первой части. Так, например, «классический» SRI препарат, Флуоксетин («Прозак»), блокирует захват норадреналина в такой же степени, как и Венлафаксин (Эфексор), который позиционируется как «ингибитор обратного захвата серотонина/норадреналина» (SNRI). Кроме этого, Сертралин («Золофт») блокирует обратный захват дофамина в такой же степени, как Амфетамина метилфенидат, и в гораздо большей степени, чем Бупропион, который принято считать «агонистом дофаминовых рецепторов». Единственным (действительно) селективным ингибитором обратного захвата серотонина на уровне синапса является Циталопрам («Celexa»), и его активный энантиомер Эсциталопрам («Лексапро»). Но и этом случае эффект не является «избирательным» на уровне головного мозга, по причине тесных связей всех моноаминовых систем в медиальном пучке переднего мозга. Ниже мы обсудим клинические эффекты данных препаратов.

ВРЕЗКА 9.1 ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ SRI

1. Назначайте все препараты один раз в сутки в первой половине дня, за исключением Пароксетина (который может оказывать седативное действие), и Флуоксетина (определенная часть пациентов, испытывает седативное действие препарата);

2. Флуоксетин требует более продолжительного времени для возникновения терапевтического ответа, но при этом, отличается меньшими проявлениями синдрома отмены;
3. Сертралин хорошо работает в выходные дни, при т.н. «лекарственных праздниках» в рамках лечения сексуальной дисфункции;
4. Циталопрам наиболее «селективен» в отношении обратного захвата серотонина;
5. Сертралин и Циталопрам отличаются наименьшим количеством лекарственных взаимодействий;
6. Пароксетин обладает мощным анксиолитическим эффектом;
7. Внимательно следите за смешанными состояниями (при неверно диагностированном биполярном расстройстве), а также за симптомами акатизии, как потенциальными факторами повышенного риска суицида;

Эффективность

На современном этапе не получено убедительных доказательств того, что препараты группы ИОЗС *более эффективны*, чем трициклические антидепрессанты (ТЦА). Их преимущество в первую очередь заключается в лучшей переносимости, и «удобстве» для пациентов. Это достаточно мощный аргумент, который стоит подчеркнуть особо. Многие клиницисты в США исключительно почти всегда используют SRI, часто «перебирая» все препараты этой группы в поисках «оптимального». При этом, иногда пробуя новые «атипичные» антидепрессанты, и очень редко, или вообще никогда, не используя TCA, или ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI). Результатом такого подхода является тезис о том, что SRI обладают *равной* или *большей* эффективностью, чем другие препараты класса агонистов моноаминовых рецепторов. На самом деле, ТЦА, ИМАО, и Венлафаксин, более эффективны, чем SRI, у определенных групп пациентов, особенно у тех, кто ранее лечился в стационаре, и с «меланхолическими» формами депрессии. При

этом, вопрос безопасности – очень важный аспект, и по данной причине популярность ИОЗС не лишена оснований. Многие врачи путают «фармакологическую безопасность», с «клинической безопасностью». Поскольку ИОЗС не являются препаратами со «смертельным риском» по причине механизмов «прямого физиологического действия», в некоторых ситуациях, клиницисты действуют так, как будто они «полностью безопасны», и не могут вызвать летальный исход, при любых клинических ситуациях. Это не совсем так, особенно в некоторых ситуациях, наиболее серьезными из которых являются биполярная депрессия, и акатизия. При биполярной депрессии ИОЗС могут вызывать развитие смешанного маниакального состояния, которое само по себе (в значительной степени), часто ассоциируется с высоким риском самоубийства. Существует также высокая вероятность того, что акатизия, вызванная приемом SRI, может привести к летальному исходу. Поэтому, «фармакологическая безопасность» ИОЗС вовсе не означает, что врачи могут «безнаказанно» применять их, независимо от клинической ситуации. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) опубликовало «*предупреждение о черных ящиках*» в отношении суицидального поведения, связанного с приемом ИОЗС. Особенно данное предупреждение касается детей, и молодых людей (до 25 лет). Этот важный вопрос обсуждается далее.

Лекарственное взаимодействие.

Различия в воздействии разных препаратов группы SRI на печеночные ферменты, очень важны для понимания того, как использовать данные препараты, особенно в сочетании с «общесоматическими» лекарственными средствами.

Серотониновый синдром отмены

Потребовалось около двух десятилетий применения препаратов группы ИОЗС, чтобы многие клиницисты «осознали», что у данных препаратов есть одна большая проблема, которой ранее не придавалось должного значения:

практически все они обладают тяжелым синдромом отмены. Ранее считалось, что побочные эффекты, описанные выше, были «главной» проблемой данной группы препаратов: сексуальная дисфункция, желудочно-кишечные побочные эффекты, усиление апатии, и т.д. По мере накопления научных и практических данных, стало ясно, что сами по себе побочные эффекты, это «меньшее зло», на фоне более распространенного и более продолжительного синдрома отмены серотонина. Данный вопрос настолько важен, что врачам и пациентам имеет смысл спросить себя, прежде чем начать прием любого ИОЗС (как при принятии решения о вступлении в войну): «Какой будет стратегия прекращения лечения?». Как долго пациенты должны принимать SRI? Здесь следует прежде всего иметь в виду «конечную» продолжительность лечения, в отличие от *распространенной практики* неопределенного и длительного лечения. Эти вопросы следует задавать потому, что *все SRI вызывают развитие синдрома отмены серотонина* при их применении, от одного года, или дольше. Состояние *синдрома отмены серотонина* включает в себя ряд «физических» и «психических» симптомов: астения различной степени тяжести, «гриппоподобные» симптомы, фотопсии, парестезии, цефалгии, выраженную тревогу, и дисфорические нарушения. Смело можно провести аналогию с панической атакой, которая «никогда не проходит». Сочетание тревожного/дисфорического настроения с повышенной утомляемостью, может маскировать данный синдром под «депрессивный эпизод», и поэтому, его часто неверно интерпретируют как «рецидив депрессии», делая поспешный вывод о том, что пациенту «нужен» SRI. Это аналогично тому, как если бы кто-то сказал, что ему нужны опиаты, столкнувшись с желудочно-кишечными болями при отмене опиатов. В этом и заключается проблема: нельзя сказать, действительно ли ИОЗС эффективны в аспекте профилактики депрессивных эпизодов, или же препараты данной группы только вызывают развитие синдрома отмены, при длительном приеме. На наш взгляд, последнее утверждение более доказательно, чем первое.

Одним из значимых аспектов серотонинового синдрома отмены, является тот, что клиническое течение синдрома, может быть настолько болезненным и выраженным, что некоторые пациенты предпринимают суицидальные попытки на этом фоне. На современном этапе накоплено достаточное количество доказательств того, что суицидальные мысли, и попытки учащаются на фоне серотонинового абстинентного синдрома. Данным состоянием не должны пренебрегать ни пациенты, ни врачи. Необходимо прилагать максимальные усилия для предотвращения его развития, или значимого ослабления основных его проявлений. Один из подходов заключается в том, чтобы не назначать те препараты, при отмене которых, с наибольшей вероятностью данный синдром может развиться. Это одна из особенностей, по наличию/отсутствию которой лекарственные агенты могут заметно различаться. Хуже всего ситуация с Венлафаксином, Пароксетином, и Дулоксетином. Самый «легкий» синдром отмены серотонина, возникает при длительном применении Флуоксетина, который отличается самым длительным периодом полувыведения.Часто бывает необходимо использовать Флуоксетин в качестве «перекрестного таргетного лекарственного препарата». Препарат следует применять постоянно, при прекращении длительного лечения тремя перечисленными ранее препаратами, которые вызывают наиболее тяжелые формы серотонинового синдрома отмены. Гораздо безопаснее перевести пациентов на Флуоксетин, а затем отменить последний, чем пытаться «одномоментно» отменить Пароксетин, Дулоксетин, или Венлафаксин. Клиницисты могут долго отменять SRI, особенно при переходе на Флуоксетин. Для *постепенной отмены SRI оптимальный срок составляет от трех до шести месяцев, или более.* Более быстрая отмена препарата *в течение одного месяца или немного более*, не является «жизненно необходимой» процедурой, часто *приводя к тяжелым последствиям*. Резкое прекращение приема препаратов, как правило, очень плохо переносится пациентами. В тех случаях, когда предполагается очень длительный прием препаратов,

пациенты должны понимать, что они берут на себя обязательства по «бессрочному» лечению SRI, осознавая все риски значимых потенциальных осложнений, и развитием серотонинового синдрома отмены, в том случае, если им когда-нибудь понадобится прекратить прием препарата, или они сами решат его больше не принимать.

Сексуальные дисфункции

Различного рода сексуальные дисфункции, скорее всего, являются наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с приемом препаратов группы ИОЗС. Несмотря на малое количество публикаций, в рамках первых контролируемых клинических исследований, опыт последних лет, показывает, что примерно у 50% пациентов, длительно получающих лечение препаратами группы ИОЗС, развиваются различные сексуальные дисфункции. Симптомы варьируются от снижения либидо, до неспособности получить оргазм, и трудностями с эрекцией. Данные эффекты могут быть частично связаны со стимуляцией 5HT-2 рецепторов, поскольку препараты, блокирующие этот тип рецепторов (например, Нефазодон и Миртазапин), вызывают меньший процент сексуальных дисфункций. В целях «минимизации» данных побочных эффектов, иногда используются выходные дни, особенно в контексте применения Сертралина, о чем будет сказано ниже. «Клиническая реальность» к сожалению такова, что о сексуальных дисфункциях написано крайне мало статей, если данный вид нарушений не рассматривается врачами-клиницистами специально; пациенты зачастую не сообщают о сексуальных побочных эффектах из-за чувства стыда или, из-за неприятия того факта, что эти симптомы связаны непосредственно с приемом лекарственных препаратов. Подобные проблемы достаточно распространены при лечении различных депрессивных расстройств, с помощью SRI. У многих пациентов с депрессией сексуальные нарушения являются «частью» депрессивного синдрома, и бывает довольно трудно распознать ухудшение состояния, на фоне приема лекарств. Врач должен насторожиться, если основные

симптомы депрессии улучшаются, за исключением сексуальной функции. Клиницист должен постоянно задавать вопросы о сексуальной функции, чтобы вовремя заметить отсутствие положительной динамики.

Прочие побочные эффекты

К другим не менее распространенным побочным эффектам, являющимся «общими» для всей группы препаратов ИОЗС, являются желудочно-кишечные побочные эффекты, и нарушения архитектуры сна. Желудочно-кишечные побочные эффекты чаще всего включают в себя диарею и тошноту. Часто недооценивается тот факт, что в системе иннервации кишечника, гораздо большая плотность серотониновых рецепторов, чем в головном мозге. Т.н. «нервная система» кишечника является независимой частью периферической нервной системы, состоящей в основном из серотонинергических связей, функционирующих посредством 5HT-3 рецепторов. Миртазапин, оказывающий блокирующее действие на 5HT-3 рецепторы, вызывает гораздо меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Другим способом борьбы с подобными побочными эффектами может быть добавление в схему лечения Ондансетрона («ЭМЕТОН»), селективного антагониста 5HT-3 рецепторов. FDA одобрило данный препарат для лечения тошноты, связанной с применением химиотерапии, и приемом SRI. Негативное действие SRI на архитектуру сна (переход от одной стадии сна к другой) также является довольно распространенным явлением. Смена стадий сна находятся под сильным влиянием серотонинергических нейронов в ядрах шва продолговатого мозга и варолиева моста. Переход от одной стадии сна к другой нарушается под действием ИОЗС. Пациенты испытывают частые пробуждения среди ночи в середине цикла сна, а также яркие, красочные сновидения. Тразодон регулирует переходы между стадиями сна, что привело к росту его популярности в качестве «вспомогательного» средства при бессоннице, в сочетании с полифармацией совместно ИОЗС. Нефазодон и Бупропион также способны улучшать архитектуру сна. Из-за

побочных эффектов на структуру сна, *препараты группы SRI*, как правило, *следует принимать в утренние часы*, за исключением тех случаев некоторых пациентов, которые испытывают седативный эффект от приема Пароксетина, и в редких случаях Флуоксетина. Тогда следует назначать прием препаратов вечером.

Синдром «лучшее, враг хорошего».

Флуоксетин («Прозак») и другие SRI стали известны тем, что, гипотетически, делали людей «гораздо лучшими, чем просто хорошими» (концепция, введенная в широкий оборот Питером Крамером). По мнению автора данной концепции, прием препаратов группы SRI, мог изменить тот тип людей, который раньше назывался «меланхолическими личностями» (некая «смесь» из дистимических и тревожных хронических симптомов, в структуре личности). Первоначально казалось, что подобные люди становятся менее тревожными, и более «экстравертированными» на фоне приема ИОЗС. Данная концепция вызвала в свое время очень много споров, как по поводу того, «истинности» оказываемых эффектов, так и по поводу того, насколько это этично, и клинически оправданно. Одна из точек зрения на данный вопрос заключается в том, что у некоторых пациентов действительно наблюдаются подобные реакции на прием препаратов группы ИОЗС. Ведь на самом деле личность от препаратов не меняется, а происходит лишь частичное улучшением депрессивных симптомов, которые были исключены еще из DSM-III («невротическая депрессия»). Подобные эффекты ИОЗС всегда следует отличать от часто встречающейся неверной диагностики биполярной депрессии, с последующим развитием гипомании, или мании.

Синдром апатии

Наряду с описанными выше эффектами, связанными с применением ИОЗС, могут возникнуть и «обратные» эффекты. Некоторые пациенты с высоким исходным уровнем тревожности, и высокой экстравертированностью (часто

гипертимные) ощущают снижающий тревогу эффект от SRI, как «ограничивающий». У таких пациентов, ИОЗС, скорее всего, вызывает «синдром апатии». Данный эффект не совсем понятен клинически, но есть гипотеза, что у данных пациентов прием ИОЗС может снижать активность в лобных долях головного мозга (хотя большинство препаратов группы ИОЗС повышают активность в лобных долях). Подобное действие препаратов приводит к «уплощению» аффекта, иногда описываемому пациентами как снижение способности «чувствовать» переживания, или ослабления нормальных (физиологических) колебаний настроения. Другими словами, пациенты могут быть не в состоянии быть «нормально» грустными, когда они «должны быть» грустными, или «нормально» быть счастливыми, когда они «должны быть» счастливыми, по сравнению с большинством людей, не страдающих депрессией, реагирующих на данные обстоятельства. Данный «синдром апатии» может быть труден для распознавания как самими пациентам, так и врачами. Его ошибочно можно принять за продолжение депрессивной ангедонии или, расценить как рецидив депрессии. У тех категорий пациентов, у которых на фоне лечения восстанавливается большинство нейровегетативных симптомов, за исключением ангедонии, следует заподозрить «синдром апатии».

Самоубийства и акатизия

Другой важной темой, связанной с применением препаратов группы ИОЗС, является риск самоубийства. Чаще всего данный вопрос поднимается в связи с применением Флуоксетина, что является косвенным отражением, возможности более длительного приема Флуоксетина, в сравнении с другими ИОЗС. Судебные дела, доказывающие связь приема препаратов группы ИОЗС и суицидом, возбуждались в контексте приема большинства препаратов группы ИОЗС. Данная ситуация «подтолкнула» комитет FDA о введении предупреждения «black box warning» о возможном повышении рисков суицидального поведения у детей, вызванного приемом ИОЗС.

Более подробно данная тема обсуждается далее, но в рамках данной главы, мы приведем краткое резюме данного предупреждения об опасности. Предупреждение FDA основано данных на мета-анализе многочисленных рандомизированных клинических исследований пациентов детского возраста, многие из которых по различным причинам были не опубликованы. Согласно мета-анализу, отмечается до 50% увеличение числа случаев суицида у детей, на фоне приема ИОЗС. Повышение «относительного» риска суицидального поведения (суицидальные попытки, или усиление суицидальных мыслей) наблюдалось в выборке из примерно 5000 детей. Абсолютные показатели повышения суицидального риска наблюдались в 4% случаях при клиническом применении ИОЗС, в сравнении с 2% случаев при использовании плацебо. На практике это означает, что повышение риска самоубийства на фоне приема ИОЗС, возникает среднем у 5% пациентов детского возраста. Слишком «низкие» показатели, как и отсутствие завершенных самоубийств, по данным исследований, не должны вызывать ложное чувство покоя. Проблема в том, что в большинстве рандомизированных клинических исследованиях, испытуемые, для участия в них, тщательно отбираются (изначально с низким риском самоубийства, и высоким комплаенсом). Наличие суицидальных мыслей любой степени актуальности, являются критерием исключения почти во всех подобных исследованиях. Поэтому мета-анализ FDA основан на «потенциально неверных данных», которые не позволяют судить «истинных рисках» в общей популяции пациентов детского возраста. Кроме этого, существуют т.н. «неприятные» побочные эффекты, и «фатальные» побочные эффекты. Так риск возникновения тошноты составляет около 5% случаев (и практически не имеет значения), но при этом, риск внезапной смерти в диапазоне 5% случаев- абсолютно неприемлем (даже если прием препарата спасает жизнь). Следует помнить и том, что роль препаратов группы SRI в отношении предотвращения самоубийств, еще не доказана. В конечном итоге, формальным последствием предупреждения

FDA, должно было стать рациональное применение ИОЗС. В реалиях прежнее «неизбирательное» (бездумное) использование препаратов группы ИОЗС, очень медленно «замещается» доказательным клиническим применением данных препаратов, что должно со временем стать объективной реальностью. Другая крайность, заключающаяся в том, чтобы никогда не использовать ИОЗС, абсолютна неуместна и антинаучна. Если теперь мы признаем, что увеличение рисков суицида, на фоне приема SRI, реально имеет место, следующий вопрос - почему? Некоторые критики считают, что в препаратах данной группы содержатся опасные по своей сути компоненты; это утверждение вообще не имеет научной основы. Две другие потенциально возможные причины, на мой взгляд, более вероятны, но их можно предотвратить. *Во-первых*, существует высокая вероятность неверной диагностики биполярного расстройства. Согласно данным некоторых исследований, проведенных среди пациентов детского возраста, до 50% детей с депрессией (средний возраст 12 лет) демонстрируют развитие маниакальных, или гипоманиакальных эпизодов, в течение первых десяти лет наблюдения. Учитывая, что возраст начала биполярного расстройства гораздо младше, чем униполярной депрессии (поздний подростковый возраст, по сравнению с 20 годами), клиницисты должны всегда должны быть на стороже в отношении биполярного расстройства у пациентов детского возраста с депрессией. Маниакальные эпизоды у детей чаще всего носят смешанный характер, и около 60% смешанных состояний, сопровождаются повышенным суицидальным риском, что гораздо выше, чем при «чистой» депрессии. Если предположить, что 50% детей с депрессией действительно страдают биполярным расстройством, то легко ожидать, что у 10% из них (или более), в случае монотерапии антидепрессантами, могут развиться маниакальные эпизоды. Приведенные выше цифры легко объясняют 5% уровень риска суицида, по данным базы FDA. *Во-вторых*, применение препаратов группы ИОЗС может вызывать экстрапирамидные симптомы, в частности, акатизию. Симптомы

акатизии — это крайне неприятные, ощущения с оттенком дисфории, которые некоторые врачи нередко неправильно оценивают как психомоторное возбуждение, или нарастание тяжести депрессии. Если симптомы акатизии не распознать вовремя, и не применить соответствующие методы лечения, последние могут привести к усилению суицидальных мыслей. На наш взгляд, именно акатизия была одним из факторов в редких случаях самоубийств, связанных с приемом Флуоксетина. Акатизия, связанная с приемом SRI, встречается гораздо реже, чем маниакальные симптомы, вызванные приемом SRI. По различным данным, симптомы акатизии возникают у 10% пациентов, получающих лечение посредством применения SRI. Что в такой ситуации должны делать врачи? Во-первых, полностью исключите биполярное расстройство, помня о том, что его нельзя полностью отвергнуть у пациентов детского возраста (у них еще не было первого эпизода мании/гипомании). Поэтому для детей может быть особенно актуальной концепция биполярного спектра, с акцентом на семейном анамнезе. Врачи должны предупреждать своих пациентов о возможности развития акатизии, и внимательно следить за их состоянием, особенно в первые несколько месяцев лечения. Доктор всегда должен быть готов либо снизить дозу ИОЗС, либо прекратить прием препарата. В отдельных случаях может потребоваться дополнительное назначение Пропранолола. Симптомы акатизии ни в коем случае «нельзя оставлять на потом»: ее необходимо купировать как можно быстрее.

Краткий обзор отдельных препаратов группы ИОЗС

Сводную информацию об отдельных ингибиторах обратного захвата серотонина см. в таблице 9.1.

ТАБЛИЦА 9.1

Сводные данные об отдельных ингибиторах обратного захвата серотонина

Препарат	Эффективная доза (мг/сут)	Комментарии
Флуоксетин («Прозак»)	20-80	самый длительный период полувыведения среди всех антидепрессантов, что

		требует большей продолжительности лечения. Препарат вызывает «мягкие» симптомы «серотониновой абстиненции»; оказывает незначительное норадренергическое влияние; Выражено лекарственное взаимодействие (все цитохромы, особенно 2D6 и 3A4).
Сертралин («Золофт»)	50-200	Дофаминергический препарат; полезен в выходные дни при сексуальной дисфункции; отличается слабым лекарственным взаимодействием
Пароксетин («Паксил»)	20-50	Оказывает выраженное анксиолитическое действие; обладает умеренными антихолинергическими эффектами; в процессе лечения может отмечаться незначительное увеличение веса; Способен вызывать синдром отмены серотонина, средней степени выраженности; Клинический диапазон состоит из большого спектра показаний одобренных FDA; ингибитор цитохрома 3A4
Циталопрам («Celexa»)	20-60	Отличается наиболее мощным ингибированием процессов обратного захвата серотонина; наиболее «селективный» лекарственный агент в отношении серотонина; обладает минимальным лекарственным взаимодействием; хорошо переносится пожилыми пациентами
Флувоксамин («Luvox»)	50-250	Мощное ингибирование обратного захвата серотонина; рекомендован для лечения ОКР

Флуоксетин («Прозак»)

По-настоящему «революционным» препаратом данной группы стал Флуоксетин, появившийся на фармацевтическом рынке США в 1989 году. После его триумфального выхода на рынок, достаточно быстро появились Сертралин, Пароксетин, Флувоксамин, и Циталопрам. Флуоксетин также стал первым из перечисленных препаратов, который стал доступен в непатентованной форме (2001 год), после более чем десятилетнего роста прибыли от его продаж. При этом, сам препарат не являлся «лучшим» среди остальных SRI, но у него было огромное преимущество-он был первым на рынке. И врачи, и пациенты быстро «опробовали» Флуоксетин, и остались с хорошим впечатлением от его приема. Ознаменовав переход от применения ТЦА к

«новым антидепрессантам», Флуоксетин также стал символом нового поколения «добрых и мягких» психотропных препаратов. Однако, с точки зрения доказательной медицины у Флуоксетина есть как преимущества, так и недостатки, которые, по сути, не отличают его от других препаратов группы SRI. Уникальной особенностью Флуоксетина является то, что он, и его активный метаболит Норфлуоксетин имеют довольно длительный период полувыведения (самый длительный среди «основных» психотропных препаратов). Период полувыведения Флуоксетина составляет около суток, а Норфлуоксетина - от трех до пяти дней. Таким образом, в среднем потребуется четыре дня, чтобы плазменная концентрация Флуоксетина снизилась 50%. Поскольку для достижения стабильного плазменного уровня, требуется прохождение трех циклов периода полувыведения, то для достижения стабильной плазменной концентрации данного препарата-потребуется 12 дней. Практически всем антидепрессантам требуется от четырех до восьми недель экспозиции для того, чтобы их фармакологические механизмы «перешли» в клинический тимоаналептический эффект. Подобная временная задержка, вероятно, отражает внутриклеточные механизмы вторичных мессенджеров, и последующие генетические изменения. Надо помнить о том, что задержка от четырех до шести недель, возникает лишь после достижения устойчивой плазменной концентрации. Для большинства антидепрессантов стабильный плазменный уровень достигается спустя один-два дня от начала приема. Для Флуоксетина задержка в среднем на 12 дней означает, что наступление клинического эффекта от приема препарата, может быть «отсрочено» еще на одну-две недели. Именно поэтому Флуоксетин является единственным антидепрессантом, для которого формирование клинических эффектов занимает от шести до семи недель (в отличие от четырех-шести недель). Данная особенность может выступать в роли «недостатка» препарата: если пациент не демонстрирует терапевтический эффект после приема Флуоксетина, в течение четырех недель лечения, нельзя перейти на другой

препарат, зная, что экспозиция «слишком мала», и придется ждать еще две недели. Это не относится к другим антидепрессантам, для которых отсутствие реакции в течение четырех недель является *достаточным временем экспозиции*. С другой стороны, потенциальным «преимуществом» подобного длительного периода полувыведения является то, что Флуоксетин не выводится из организма быстро, и поэтому, после длительного приема препарата, синдром отмены серотонина развивается крайне редко. Еще одной особенностью Флуоксетина является то, что, препарат не является «чистым» селективным ингибитором для серотонина. На самом деле, Флуоксетин еще способен мягко блокировать обратный захват норадреналина. Данный эффект Флуоксетина не является значимым, что в некоторой степени делает его похожим на Венлафаксин. Эта особенность, отчасти объясняет «стимулирующие» эффекты, о которых часто сообщают пациенты принимающие Флуоксетин. Как и все SRI, Флуоксетин может нарушать архитектуру сна. В сочетании с потенциально стимулирующим действием препарат может вызывать бессонницу. Однако, у небольшой группы пациентов Флуоксетин вызывает седативный эффект. Еще одним важным эффектом Флуоксетина является то, что препарат является мощным ингибитором большинства печеночных ферментов системы цитохрома P450, тем самым повышая плазменную концентрацию, и усиливая действие многих других лекарственных препаратов, включая антагонисты дофамина, ТЦА, и некоторых «стабилизаторов настроения». Несмотря на свой побочный эффект, иногда рассматриваемый как «стимулирующий», Флуоксетин нередко снижает тревогу, как все SRI. Поскольку Флуоксетин доступен на фармацевтическом рынке дольше всех препаратов группы ИОЗС, применение препарата было изучено при разнообразном спектре расстройств: нервной булимии, нервной анорексии, ПТСР, расстройствах личности, обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР), и паническом расстройстве. Флуоксетин демонстрировал высокую эффективность при перечисленных выше состояниях, однако,

практически все SRI могут быть не менее эффективны не только при лечении коморбидных состояний при данных заболеваниях, но и при самих заболеваниях как таковых. Флуоксетин одобрен FDA (под другим торговым названием) для лечения т.н. «предменструального синдрома» («дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы»). Как отмечалось ранее, некоторые клиницисты уверенны в том, что *Флуоксетин оказывает «особое» позитивное влияние на симптомы расстройств личности*. Согласно данной точке зрения, некоторые «депрессивные», и даже «не депрессивные» типы личности, на фоне приема препарата становятся «лучше, чем просто хорошо»; то есть они не только больше не страдают депрессией, но и не возвращаются к своей «преморбидной» структуре личности. Они часто становятся более «экстравертированными» и веселыми, при этом пациент может ощущать, что его личность на фоне приема Флуоксетина — это его «настоящее» «Я». Когда я читаю подобные статьи, то на мой взгляд, данный эффект Флуоксетина встречается крайне редко в реальной жизни, и, вероятнее всего, он не является четко «оформленным» и клинически значимым (специфичным для Флуоксетина). Его можно объяснить как влияние препарата на личностные характеристики (мироощущение пациентов), вне связи с антидепрессивным действием препарата. В некоторых работах последних лет, можно встретить доказательства того, что определенные аспекты личности, особенно те, что называются «избеганием вреда и опасности», могут быть напрямую связаны с серотонинергическими областями головного мозга. Увеличивая доступность серотонина, препараты группы SRI могут «менять» личность, делая людей менее «избегающими» окружающего мира: то есть менее осторожными, менее застенчивыми, и наконец, менее «интровертированными». В результате, на определенном функциональном уровне данный «мистический» эффект Флуоксетина, может быть просто результатом прямого действия на «биохимию личности». При этом, на другом уровне, подобный эффект Флуоксетина должен быть «уравновешен», за

счет «равного потенциала» «менее позитивных эффектов» на личность как таковую, например, синдромом апатии.

Сертралин («Золофт»).

Сертралин — это SRI с умеренным механизмом блокады обратного захвата дофамина. Препарат имеет гораздо более короткий период полувыведения, в сравнении с Флуоксетином (около суток), вызывая гораздо меньшее ингибирование печеночных ферментов системы цитохрома P450. Это вовсе не означает, что Сертралин не оказывает влияния на печеночные ферменты. При использовании высоких доз данный эффект может быть клинически значимым. Но чаще всего его т.н. «печеночные эффекты» выражены слабо, не приводя к клинически значимым лекарственным взаимодействиям. Сертралин, как и другие препараты группы SRI, обладает «общим» противотревожным эффектом, с потенциальной способностью нарушать ночной сон. Препарат одобрен FDA для лечения посттравматического стрессового расстройства. Несмотря на то, что Флуоксетин одобрен FDA для лечения предменструального синдрома, Сертралин будет также эффективен в этой ситуации, и, возможно, даже более (если пациентка предпочитает использовать SRI в течение пяти дней до, и после менструального периода), а не на постоянной основе. Такой «трюк» применения препарат, эффективно работает со всеми SRI, кроме Флуоксетина (опять же, из-за длительного периода полувыведения последнего). Короткий период полувыведения Сертралина может быть полезен в контексте применения лекарственного препарата в выходные дни, при сексуальной дисфункции. Подобные перерывы в приеме препараты не сработают с Флуоксетином из-за его длительного периода полувыведения, а в случаях Пароксетина, или Венлафаксина сделать подобное может быть сложнее, из-за их короткого периода полувыведения, и последующего риска развития серотонинового синдрома отмены. Т.н. «лекарственный отпуск» в выходные дни, хорошо работает с Сертралином, что можно отчасти объяснить особенностью метаболита Сертралина,

Десметилсертралин, имеет период полувыведения около трех суток. В результате этого, при приеме препарата в выходные дни Сертралин действует достаточно коротко (чтобы быстро покинуть организм), что приводит к временному улучшению сексуальной функции, но при этом, не настолько коротко, чтобы возникли симптомы отмены серотонина. Потенциальным недостатком мягкого дофаминергического эффекта Сертралина может быть тот факт, что у особо чувствительных пациентов, данное биохимическое свойство может привести к усилению симптомов психоза. Об этом (хотя и нечасто), но сообщалось на примере пациентов, не страдающих психотическими нарушениями.

Пароксетин («Паксил»).

Пароксетин обладает коротким фармакологическим действием, с периодом полувыведения около суток. Период полувыведения препарата, более короткий, чем у Сертралина (поскольку у последнего образовывается метаболит с длительным периодом полувыведения). Пароксетин обладает более мощным эффектом обратного захвата серотонина, в сравнении с Сертралином, и Флуоксетином. На практике это означает, что при необходимости более высокой степени обратного захвата серотонина, применение Пароксетина гораздо предпочтительнее. Другими словами, даже в аспекте эффекта обратного захвата серотонина, данные SRI, абсолютно не идентичны. Подобное различие могут объяснить клинические ситуации, когда у одних пациентов терапевтический ответ возникает на один препарат группы SRI, у других - на другой препарат данной группы. Пароксетин обладает умеренным антихолинергическим действием. При этом, значимых антихолинергических эффектов, в ходе исследований in vitro/in vivo-не получено. И конечно же, данные эффекты гораздо меньше, чем при использовании ТЦА. Однако, у чувствительных пациентов могут возникать клинически значимые антихолинергические эффекты. К ним относятся сухость во рту, седативный эффект, запоры, и когнитивные нарушения различной степени

тяжести. Большинство препаратов группы ИОЗС не оказывают значимого влияния на массу тела. При этом некоторые пациенты на фоне приема препаратов теряют вес, а небольшая их часть набирает его. Из всех ИОЗС Пароксетин, наиболее повышает риск минимального набора веса. Лишь у малой части пациентов наблюдается значительное увеличение веса. Среди всех препаратов группы SRI (обладающих той, или иной степенью противотревожного эффекта), Пароксетин имеет репутацию наиболее мощного анксиолитика. Препарат рекомендован FDA для лечения генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, и социальной фобии (социального тревожного расстройства). К сожалению, короткий период полувыведения Пароксетина делает его несколько более «провоцирующим» препаратом по отношению к развитию симптомов отмены серотонина, в сравнении с другими препаратами группы SRI, что является серьезной проблемой для большинства клиницистов. Пароксетин оказывает минимальное влияние на систему цитохрома P450 2D6, в отличие от Флуоксетина, но при этом, препарат является мощным ингибитором системы цитохрома P450 3A4, как и Флуоксетин. С точки зрения лекарственного взаимодействия Пароксетин занимает промежуточное положение: не такое выраженное, как у Флуоксетина, но и не такое слабое, как у Сертралина.

Циталопрам («Селекса»).

Циталопрам применялся в странах Европы в течение нескольких лет до его появления в США в 1999 году (В Европе его появление предшествовало Флуоксетину). По своему эффекту в отношении блокады обратного захвата серотонина, препарат более мощный, чем Пароксетин. Циталопрам наиболее «чистый» серотонинергический препарат в своей группе, практически не оказывает влияния на другие нейротрансмиттерные системы. Препарат оказывает минимальное влияние на печеночные ферменты, и имеет короткий (но не слишком) период полувыведения-около суток. Таким образом, во многих отношениях Циталопрам (и его энантиомер Эсциталопрам) является

единственным SRI, который полностью заслуживает звания «селективного» SRI (SSRI). Если говорить в целом, то Циталопрам, имеет преимущества (сходные с большинством SRI) в отношении противотревожных, и других эффектов. Из-за более «чистого» биохимического профиля считается, что назначение препарата «оптимально» для пожилых пациентов, у которых он с меньшей вероятностью может вызвать развитие побочных эффектов, или лекарственные взаимодействия. К сожалению, из-за его побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, Циталопрам не является «препаратом выбора» для широкого применения у пожилых пациентов. Применение Циталопрама в дозах более 40 мг/сут., связано с риском возникновения нарушений сердечного ритма. По данной причине его не следует назначать в дозах, превышающих данный порог. Следует избегать его назначения пациентам с аритмией. Также, следует соблюдать осторожность его применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые могут протекать с нарушениями ритма. Циталопрам не эффективен при биполярной депрессии, что было доказано в достаточно большом плацебо-контролируемом исследовании биполярной депрессии. Эсциталопрам («ЭЛИЦЕЯ», «ЛЕНУКСИН») является активным энантиомером Циталопрама; за исключением возможности достижения тех же эффектов, что и при назначении Циталопрама (но в более низких дозах), заявления о лучшей переносимости по сравнению с Циталопрамом, клинически не подтверждаются.

Флувоксамин («ФЕВАРИН»).

Флувоксамин рекомендован FDA для лечения ОКР. Препарат обладает такими же преимуществами при лечении депрессии и тревоги, как и другие препараты группы SRI. Как Пароксетин и Циталопрам, Флувоксамин обладает мощной блокадой обратного захвата серотонина. У него мало других биохимических эффектов, и нет других реальных преимуществ перед другими SRI. Препарат является мощным ингибитором системы цитохрома P450 3A4, возможно, даже более сильным, чем Пароксетин. По данной

причине, Флувоксамин имеет определенные недостатки с точки зрения лекарственных взаимодействий.

Венлафаксин («Эфексор»).

Данный препарат продается на фармацевтическом рыке как ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), но он вряд ли он обладает большим норадренергическим действием, чем Флуоксетин, или даже Пароксетин в больших дозах. *Венлафаксин* примерно в 30 раз мощнее блокирует захват серотонина, по сравнению с механизмами захвата норадреналина. Таким образом, Венлафаксин — это еще один SRI с незначительными норадренергическими эффектами. Блокада обратного захвата норадреналина повышается при использовании Венлафаксина в больших дозах, особенно более 150 мг/сут., и выше. Чаще всего дозировки препарата находятся в диапазоне от 150 до 300 мг/сут. Препарат принимается один раз в сутки на ночь (вечером). В дозе до 75 мг/сут., включительно, Венлафаксин выступает в роле «чистого» SRI, с преимущественным влиянием на симптомы тревоги. В этой дозе он рекомендован FDA для лечения ГТР. Средняя доза препарата в исследованиях эффективности применения при большом депрессивном расстройстве (БДР) составляет около 225 мг/сут. Максимально разрешенная доза составляет 375 мг/сут. Венлафаксин отличается незначительным лекарственным взаимодействием, и практически не оказывает влияния на систему цитохрома Р450. У препарата короткий период полувыведения - около пяти часов, даже при использовании форм с пролонгированным высвобождением, что в конечном итоге приводит к развитию очень тяжелого синдрома отмены серотонина, при длительном лечении. Его активный метаболит, О-десметилвенлафаксин, отличается более длительным периодом полувыведения-девять часов. У лекарственных форм препарата с пролонгированным высвобождением, период полувыведения составляет около 15 часов. Во всех случаях длительного приема препарата синдром отмены серотонина, как правило протекает очень тяжело. К сожалению, Венлафаксин

повышает АД, демонстрируя высокий риск внезапной смерти. Подобные негативные сердечно-сосудистые эффекты, максимально уменьшались производителем препарата на протяжении многих лет, однако, данный факт не был должным образом оценен клиническим сообществом. В 2004 году регуляторный орган Соединенного Королевства в качестве реакции на многочисленные сообщения о развитии аритмии, приводящей к смерти пациентов, при передозировке Венлафаксина, ограничил его клиническое применение у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Многочисленные возражения со стороны производителя препарата и клиницистов, привели к пересмотру данного ограничения в Великобритании, в сторону коррекции противопоказаний для пациентов с неконтролируемой гипертензией, или нарушениями сердечного ритма в анамнезе. В США, FDA не вводило подобных ограничений. Тем не менее, достаточно очевиден тот факт, что Венлафаксин является самым «рискованным» препаратом среди всех SRI для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Некоторые клиницисты, не придают должного значения тому факту, что Венлафаксин демонстрирует в два раза больший риск развития маниакальных состояний, у пациентов с биполярной депрессией, в сравнении с другими SRI, или Бупропионом. Таким образом, назначения Венлафаксина следует избегать при биполярной депрессии. Принято считать, что Венлафаксин более эффективен, чем другие препараты группы ИОЗС, при рефрактерной депрессии. В настоящий момент накоплены определенные доказательства для этого утверждения, особенно в случаях стационарного лечения депрессии. Однако, некоторые из опубликованных мета-анализов по данному вопросу, были ограничены в данных (в основном неопубликованных исследований), которые продемонстрировали неэффективность Венлафаксина при резистентных депрессиях. Таким образом, «особая степень эффективности» препарата, в сравнении с другими агонистами моноаминовых рецепторов-весьма сомнительна.

Десвенлафаксин («ПРИСТИК»).

Активный метаболит Венлафаксина десметилвенлафаксин («Пристик») был запатентован в качестве «самостоятельного» препарата для применения у взрослых пациентов. Доза до 50 мг/сут, принимается один раз в сутки на ночь. Применение более высоких доз препарата, было изучено в ряде исследований, результаты которых не доказывают эффективности Десметилвенлафаксина при лечении БДР. Механизмы, риски, и потенциальные преимущества данного препарата, не сильно отличаются от таковых, при использовании Венлафаксина. Десметилвенлафаксин демонстрирует несколько больший норадренергический эффект, чем «материнское «соединение, но все же, препарат в десять раз более мощный SRI, поскольку ингибирует обратный захват норадреналина.

Дулоксетин («Симбалта»).

Данный препарат в большей степени является «настоящим» SNRI, чем Венлафаксин, поскольку он в разы сильнее блокирует обратный захват норадреналина, но все же, в основном, является SRI, аналогично Венлафаксину в данном контексте (в десять раз мощнее блокирует обратный захват серотонина, чем норадреналина). Диапазон средних терапевтических доз находится «в окне» от 20 до 60 мг/сут. Препарат принимается один раз в день на ночь. Максимально разрешенная к применению суточная доза Дулоксетина составляет 120 мг/сут. Остается не доказанным утверждение о том, что применение доз свыше 60 мг/сут., более эффективно. Препарат рекомендован FDA для лечения БДР, генерализованного тревожного расстройства (ГТР), фибромиалгии, хронической костно-мышечной боли, и диабетической периферической нейропатии. Влияние на симптомы физической боли были хорошо изучены в процессе применения препарата, при лечении т.н. «атипичных» депрессий. По результатам клинических исследований было доказано эффективное влияние Дулоксетина на симптомы боли, что привело к расширению показаний к применению согласно формуляру FDA. Гипотетически другие агонисты моноаминов, особенно те, которые обладают

норадренергическим действием, также будут демонстрировать свою эффективность в отношении симптомов боли, но большинство из них не изучались системно в данном аспекте. Период полувыведения Дулоксетина составляет около 12 часов, что обуславливает развитие крайне тяжелого синдрома отмены серотонина при длительном приеме.

АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: БУПРОПИОН И «ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ»/АМФЕТАМИНЫ/

Бупропион («Веллбутрин»)

Появление данного препарата на американском фармацевтическом рынке предшествовало выходу Флуоксетина, в конце 1980-х годов прошлого столетия. *Бупропион* стал одним из первых современных антидепрессантов после ТЦА. В отличие от последних, Бупропион (Wellbutrin) считался безопасным, без потенциальных рисков смертельной передозировки, и значимого влияния сердечный ритм, в отличие от ТЦА. К сожалению, вскоре после выхода на рынок, Бупропион в буквальном смысле «столкнулся» с Флуоксетином («Прозак»), который очень агрессивно рекламировался «как лучший антидепрессант», в сравнении с Бупропионом, из-за минимальных рисков развития судорожных нарушений, обнаруженных у последнего. Кроме этого, у Прозака была «красивая маркетинговая история»: он был «селективным» SRI, в отличие от ТСА, которые обладали неизбирательными механизмами ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина. Сейчас известно, что это далеко не так: и Прозак, и ТЦА являются ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, но в свое время это была «красивая сказка». Правдой это было лишь отчасти: Прозак безопасен при передозировке, в отличие от ТЦА. У создателей Бупропиона не было красивой истории для рассказа только лишь потому, что они не знали, как именно работает их препарат. И если говорить прямо, то для многих клиницистов в настоящее время, механизм его действия остается загадкой. Известно лишь, что данный препарат обладает «мягким» агонистическим эффектом в

отношении дофаминовых рецепторов. Данные эффекты настолько «мягкие», что нередко рассматриваются как клинически «очень слабые», чтобы объяснить его достаточно мощные антидепрессивные свойства. Решение этой загадки можно найти, если внимательно изучить химическую структуру Бупропиона, и сравнить ее с Декстроамфетамином. После небольшого анализа становится ясно, что Бупропион-это разновидность амфетаминов. Если принять данный вывод за основу, то становится вполне понятно, что препарат обладает слабым дофаминергическим и норадренергическим действием, являясь «психостимулирующим антидепрессантом». При приеме препарата отмечается потеря веса, усиливается сексуальное влечение, развивается бессонница, может усиливаться тревога. Бупропион оказался эффективным препаратом для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей, а вышеперечисленные эффекты- «классическое» действие амфетамина (рис. 9.1).

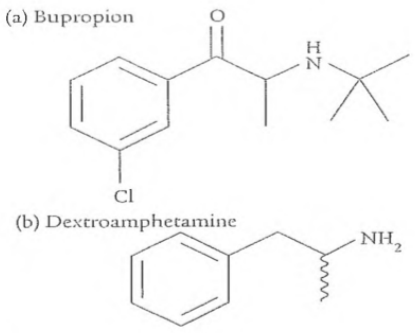


FIGURE 9.1 *a. Bupropion*
b. Dextroamphetamine

РИСУНОК 9.1

Лекарственная форма с замедленным высвобождением (Wellbutrin SR) снижает риск развития судорог с 0,4% до 0,1%, что делает его схожим с ИОЗС по данным рискам. «Стандартная» форма препарата выпускается в капсулах по 100 мг, а средняя суточная доза составляет от 200 до 400 мг., при депрессивных эпизодах. Применение более высоких доз повышает риск возникновения судорожных припадков. Существуют и другие препараты Бупропиона с замедленным высвобождением (XL): в этих случаях дозу 300 мг/сут можно принимать однократно. Результатами многочисленных

исследований было доказано, что Бупропион обладает крайне низким, или нулевым риском возникновения мании, при использовании «стандартных» доз, или меньше. Препарат неэффективен при лечении депрессии при биполярном расстройстве. Клиницисты часто используют его амфетаминоподобные свойства в целях снижения веса, и повышения сексуального влечения. Бупропион нередко сочетают с препаратами группы SRI, в целях редукции сексуальных побочных эффектов последних. Как уже отмечалось выше, препарат может вызывать бессонницу, и усиливать тревогу в качестве побочных эффектов, но при этом, он прекрасно улучшает внимание при СДВГ, как все препараты класса амфетаминов.

Амфетамины

Несмотря на то, что в настоящее время данные препараты используются для лечения СДВГ, они были первым классом антидепрессантов, разработанных для данных целей (лечения депрессии) в 1930-х годах прошлого столетия, и остававшимся *основным классом антидепрессантов* в течение 40 лет. Все препараты данного класса являются вариантами одной из двух основных структур: *Метилфенидата* и *Декстроамфетамина*. Основные варианты *Метилфенидата*: «стандартное» соединение («Риталин»), Фокалин, и Концерта. Варианты *Декстроамфетамина*: «стандартное» соединение («Декседрин»), «Аддералл», «Илвэнс», и другие. Все препараты данного класса являются агонистами дофамина с механизмами «прямой стимуляции» дофаминовых рецепторов. Некоторые из них оказывают стимулирующее влияние на норадреналиновые рецепторы. Типичными побочными эффектами при их применении являются бессонница, усиление тревоги и раздражительности, а при биполярном расстройстве они могут индуцировать развитие мании. К основным «соматическим» рискам при их применении относятся нарушения сердечного ритма, и явления нейротоксичности (у животных моделей). Амфетамины способны вызывать снижение массы тела, и повышать сексуальное влечение у большинства пациентов, что часто

используется в практике в качестве «неспецифического» действия (вне связи с лечением депрессии и СДВГ). Препараты данного класса способны значимо улучшать функцию внимания у всех категорий больных, а не только у пациентов с СДВГ. Данные механизмы привели к «массовому» применению препаратов для повышения выносливости в спорте, а также при высоких академических, или производственных нагрузках. При этом, их способность оказывать нейротоксическое действие часто недооценивается. Результаты многочисленных исследований на животных (особенно на грызунах) доказывают это. Полученные результаты демонстрируют, что животные модели, подвергавшиеся действию метилфенидата, или других амфетаминов, страдают атрофией гиппокампа, и у них наблюдается повышенная эксайтотоксичность нейронов. У животных моделей на фоне применения амфетаминов меняется поведенческий рисунок: усиливаются тревога и депрессия. Аналогичные исследования на добровольцах немногочисленны, и крайне неубедительны по дизайну. Полученные результаты не в коей мере не подтверждают, и не опровергают данные, полученные на животных моделях. Механизмы кардиотоксичности амфетаминов также имеют огромное значение, особенно у взрослых пациентов, у которых с возрастом факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, гораздо больше, чем у детей. Результаты некоторых исследований демонстрируют почти двукратное увеличение риска внезапной смерти, вследствие развития желудочковой аритмии при применении метилфенидата. При анализе для расчета «абсолютной частоты риска» это составляет примерно 1:1000 случаев. Если приведенные данные верны, то подобный риск вызывает тревогу у практикующих врачей, в связи с ежегодно растущим применением данных препаратов при лечении СДВГ у взрослых пациентов.

НОВЫЕ АГОНИСТЫ МОНОАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

За последние несколько лет на фармацевтическом рынке появилось несколько новых агонистов моноаминовых рецепторов. В целом, ни один из

новых препаратов не обладает большей эффективностью, чем «стандартные препараты», описанные выше, и при этом, не один из новых препаратов не имеет значительно меньшего количества побочных эффектов. Новые препараты часто применяют у тех категорий пациентов, у которых не наступило улучшение при применении «стандартных» препаратов, при этом, эффективность новых лекарственных средств у пациентов с рефрактерной депрессией остается не доказанной.

Вилазодон

Данный препарат является «дочерним» веществом Тразодона. Это SRI с механизмами парциального агонизма по отношению к 5HTla-рецепторам, который «сводит на нет» развитие сексуальной дисфункции. Как и его предшественник «Нефазодон» (производное соединение от Тразодона), препарат обладает меньшим седативным действием в дозах, эффективных при депрессии. Влияние *Вилазодона* на функцию сна недостаточно изучено, но, возможно, как и в случае с Тразодоном, применение препарата при инсомнии, может быть эффективным шагом. Несмотря на то, что Вилазодон вызывает меньше побочных эффектов со стороны сексуальной сферы, чем другие препараты группы SRI, у него есть другие побочные эффекты, сходные с таковыми, препаратов этой группы.

Вортиоксетин

Данный препарат является SRI с агонизмом по отношению к 5HT1A рецепторам (полным, а не парциальным), подобно Тразодону, и Вилазодону, но с несколько большим серотонинергическим действием. Несмотря на то, что данные эффекты полностью не изучены по своей значимости, препарат также блокирует 5HT3 и 5HT7 рецепторы. Производитель препарата попытался представить его на фармацевтическом рынке таким образом, чтобы он «отличался» от других SRI, назвав его «модулятором серотонина». На самом деле — это маркетинговый трюк, поскольку Вилазодон, и Тразодон имеют один и тот же механизм действия. Более того, Миртазапин также

является парциальным агонистом обратного захвата серотонина, и блокатором 5HT2-рецепторов, наряду с реализацией норадренергических эффектов. Таким образом, в сочетании механизмов блокады моноаминовых рецепторов, парциального агонизма, и блокады других типов серотониновых рецепторов- нет ничего по-настоящему «уникального». Данный препарат имеет очень длительный период полувыведения - 66 часов, что сводит к минимуму развитие синдрома отмены серотонина. Эффективные дозы в острой фазе БДР составляют от 10 до 20 мг/сутки. Результаты рандомизированных исследований демонстрируют, что *Вортиоксетин* способен улучшать когнитивные способности у пациентов во время депрессивных эпизодов, даже если симптомы депрессии при этом, заметно не улучшились. Таким образом, существует мнение, что данный препарат может улучшать когнитивные способности в дополнение к улучшению симптомов настроения.

Левомилнаципран

Препарат представляет собой SNRI с гораздо более мощными механизмами блокады обратного захвата норадреналина, по сравнению с Венлафаксином, или Дулоксетином. Левомилнаципран одобрен FDA для лечения острой фазы БДР в диапазоне доз от 40 до 120 мг/сут. Структурно препарат представляет собой энантиомер Милнаципрана-препарата, который уже много лет используется в Европе для лечения депрессии. В США Левомилнаципран также одобрен FDA для лечения фибромиалгии. Обладая мощным норадренергическим действием, он, в некоторых случаях, может приводить к повышению АД, что может ограничивать его применение у лиц с высокими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Левомилнаципран может быть эффективен при депрессивных состояниях, связанных с хронической болью.

Агомелатин

(не доступен в США; продается Канаде и странах Европы)

Данный лекарственный препарат представляет собой агонист рецепторов мелатонина, и блокатор серотониновых рецепторов типа 5HT2C. Агомелатин одобрен для лечения БДР в Канаде и странах Европы (в США препарат для данных целей не получил одобрения). На современном этапе это единственный препарат, используемый для лечения депрессии, не являющийся агонистом моноаминовых рецепторов. Не исключено, что механизмы блокады рецепторов серотонина, могут иметь отношение к его *потенциальным преимуществам при лечении симптомов депрессии*. Из-за отсутствия прямого влияния на моноаминовые системы, Агомелатин имеет преимущество в том, что *не вызывает «типичных» побочных эффектов* как другие агонисты моноаминовых рецепторов, *в виде сексуальной дисфункции*, или *синдрома отмены серотонина*. По вопросам клинической эффективности препарата, до настоящего времени в профессиональной среде ведутся серьезные споры. Поскольку Агомелатин изучался в рамках рандомизированных исследований III фазы для выхода на рынок США, фармацевтическая компания, владеющая правами на него, решила не выводить его на рынок страны. Отсюда можно сделать косвенный вывод о том, что данные исследования, скорее всего, *не продемонстрировали, большую эффективность Агомелатина*, в сравнении с плацебо, *при БДР*. При этом, по данным международных публикаций, препарат эффективен по данным 6 из 10 рандомизированных исследований, посвященных лечению БДР. Подобный индекс клинической эффективности может показаться «сомнительным», так как его показатели схожи с таковыми, но при использовании других «стандартных» агонистов моноаминовых рецепторов.

Кетамин.

В последние десятилетия данному препарату уделяется большое внимание. Кетамин изучается и вводится в основном внутривенно (IV), что делает его клиническое применение весьма сложным процессом. Тем не менее, в ряде стран существуют клиники лечения депрессии, где Кетамин вводят

внутривенно. Результаты опубликованных исследований, демонстрируют, что препарат обеспечивает быстрый антидепрессивный эффект (в течение нескольких часов), с продолжительностью от 7 до 14 дней, после однократного применения, в отличие от эффекта в несколько недель, до месяца и более, при использовании «стандартных» пероральных форм антидепрессантов. В большинстве исследований утверждается, что данный эффект возникает у пациентов, не реагирующих на применение «стандартных» антидепрессантов, хотя данные рандомизированных исследований, весьма немногочисленны, и носят ограниченный характер по размеру выборки, и полностью зависят от ретроспективных оценок аспектов резистентности к тимоаналептической терапии. Об эффективности применения Кетамина при лечении биполярной депрессии, сообщалось в рамках небольших, коротких рандомизированных исследований. *Кетамин — это лекарственный препарат, используемый в основном для анестезиологического пособия, или в качестве рекреационного наркотика.* При использовании его в немедицинских целях, Кетамин вызывает «эйфоризирующий эффект». Обывательское мнение о том, что быстрый антидепрессивный эффект Кетамина — это нечто иное, как наркотический «кайф», основано на различных сообщениях о его эффективности при лечении ряда депрессивных симптомов. Как и *большинство лекарственных препаратов с аддиктивным потенциалом*, *быстрый тимоаналептический эффект от применения Кетамина*, сопровождается быстрой редукцией позитивного действия; отсюда возникает необходимость *повторного применения препарата в течение весьма неопределенного времени*. Эффективность такого рода «поддерживающего» лечения весьма сомнительна, поскольку подобный подход не изучался в рамках рандомизированных клинических исследований. В исследованиях на животных моделях Кетамин демонстрирует эффекты нейротоксичности в «стандартных дозах», также используемых при рекреационном употреблении. Но при этом, согласно имеющимся данным, препарат не обладает

нейротоксичностью в низких дозах, используемых при лечении депрессии. Его гипотетическое негативное действие на головной мозг человека, масштабно не изучалось в рамках рандомизированных исследованиях. Назальный спрей на основе Кетамина, «Эскетамин», изучался в рамках рандомизированных испытаний фазы III, и рассматривается FDA для одобрения при лечении резистентных форм депрессии. В случае одобрения «Эскетамин» будет иметь схожий профиль со «стандартным» Кетамином, включая имеющиеся доказательства биологической нейротоксичности, но при более удобном интраназальном, а не внутривенном способе применения.

Г Л А В А II

Блокаторы дофаминовых рецепторов

(«антипсихотики»)

Блокаторы дофаминовых рецепторов — это класс препаратов, используемых для лечения психотических симптомов, таких как бред и галлюцинации. Препараты данного класса были разработаны в основном для лечения шизофрении, но при этом, они в большинстве случаев, демонстрируют свою эффективность при лечении острых маниакальных эпизодов. По последней причине, препараты данного класса, используются при лечении биполярного расстройства. Некоторые из препаратов продемонстрировали свою эффективность при лечении депрессивной фазы биполярного расстройства, а не только маниакальных эпизодов. Кроме этого, некоторые из них оказались эффективными при лечении депрессивной фазы униполярного аффективного расстройства. За пределами перечисленных выше показаний, основанных на данных рандомизированных исследований, и регистрационных показаниях к препаратам, данный класс лекарственных средств, десятилетиями использовался «вне плана» (off-label) для лечения ажитации и агрессии. Наиболее распространенными сценариями применения данных препаратов являются контроль состояния агрессии при измененных формах алкогольного опьянения в отделениях неотложной помощи, лечение делирия у

больных в стационарных условиях, ажитации при деменции, а также ажитации/агрессии при ряде нейропсихиатрических синдромов (травматическое повреждение головного мозга, умственная отсталость, эпилепсия, болезнь Паркинсона). Кроме этого, препараты данного класса нередко используются в низких дозах для лечения «самоповреждающих форм» поведения, в раках пограничного расстройства личности, и/или ажитации при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР). В этой главе мы рассмотрим общие побочные эффекты и риски, характерные для всего класса препаратов, а затем «специальную» фармакологию, и клинические эффекты каждого препарата.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Общепринятыми терминами для обозначения данного класса психотропных лекарственных препаратов, являются следующие: «типичные» по сравнению с «атипичными», или «традиционные» по сравнению с «современными», или «первое поколение» по сравнению со «вторым поколением». Принято считать, что «типичные» антипсихотические препараты, или «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов, являются «чистыми» блокаторами дофаминовых рецепторов, в то время как «атипичные», или современные антипсихотические лекарственные агенты, являются в дополнении ко всему блокаторами рецепторов серотонина. В некоторых случаях, данную формулировку сокращают до «атипичных» антипсихотиков. Тем не менее, большинство используемых на сегодняшний день препаратов (а их сейчас около десяти), являются блокаторами серотониновых/дофаминовых рецепторов. Следовательно, термин «атипичные» абсолютно теряет смысл, когда «стандартные» препараты действуют подобным образом. Термин «современные» также теряет смысл, поскольку мы находимся на третьем десятилетии существования на фармацевтическом рынке, более новых препаратов. Как предлагалось ранее в данной книге, терминологическое сочетание «блокатор дофаминовых рецепторов», гораздо лучше описывает механизм

действия, практически всех антипсихотических лекарственных агентов, при абсолютном понимании того факта, что некоторые препараты имеют другие механизмы действия. Большинство антипсихотических лекарственных агентов нового поколения являются блокаторами серотониновых рецепторов, наряду с влиянием на дофаминовые рецепторы. При этом, некоторые из препаратов первого поколения также являются блокаторами рецепторов серотонина, так что подобный нюанс не несет в себе «особого» смыслового контекста. В книге, которую Вы держите в руках для всех препаратов, принадлежащих к данному классу, будет использоваться терминологическое сочетание «блокаторы дофаминовых рецепторов», а для обозначения более «ранних» и более «поздних» (по времени выхода на фармацевтический рынок) поколений препаратов, будут использоваться другие «неспецифические» прилагательные.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Принято считать, что блокаторы дофаминовых рецепторов, в большинстве случаев, должны блокировать около 80-90% D2-рецепторов, или более, чтобы вызвать формирование антипсихотического эффекта. Большинство блокаторов дофаминовых рецепторов нового поколения, блокируют почти все (>90%) серотониновых рецепторов второго типа (5HT2). В большинстве публикаций по данному вопросу утверждается, что новые блокаторы дофаминовых рецепторов, обладают «большей избирательностью» в отношении блокады дофаминовых рецепторов в лимбических областях головного мозга (которые отвечают за настроение и мышление), а не в нигростриальных областях (которые вызывают развитие экстрапирамидных побочных эффектов [ЭПС]). Подобные гипотезы нашли свое подтверждение в части исследований на животных моделях, при этом, экстраполяция данных исследований в отношении добровольцев, носит весьма ограниченный характер. Важным замечанием в данном аспекте будет тот факт, что, несмотря на опубликованные данные исследований, в клинической практике два препарата,

являющиеся блокаторами дофаминовых рецепторов, могут оказывать антипсихотический эффект, в условиях «ограниченной» блокады дофаминовых рецепторов. Так, например, *Клозапин* и *Кветиапин* способны блокировать лишь около 20-40% поверхности дофаминовых рецепторов, *при использовании любых доз данных препаратов*.

ОБЩАЯ СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ

Общепринятой системой классификации «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, было разделение последних на классы с высоким, средним, и низким потенциалом блокады дофаминовых рецепторов D2 (Табл. 10.1). Подобный подход можно применить и к более новым блокаторам дофаминовых рецепторов, но уже основанном на блокаде D2 и 5HT2 рецепторов (как продемонстрировано в таблице ниже). Клозапин и Кветиапин являются «низкопотентными» «атипичными» блокаторами дофаминовых рецепторов, поскольку данные препараты не могут блокировать более 90% поверхности рецепторов типа 5HT2 (процесс блокады рецепторов находится в диапазоне от 40% до 80%). Данные препараты не блокируют дофаминовые рецепторы D2, выше уровня в 40%, даже при использовании высоких доз. Кроме этого, как и «традиционные» аналоги, данные препараты оказывают блокирующее влияние на множество других рецепторных систем, оказывая антихолинергическое, антигистаминное, и антиадренергическое действие. Оланзапин представляет собой «среднепотентный» препарат, поскольку он способен блокировать более 90% поверхности 5HT2-рецепторов, в диапазоне всех доз, что вызывает зависящий от дозы эффект усиления блокады D2 рецепторов, достигающий более 80%, при использовании дозы в 20 мг/сут. Препарат обладает антихолинергическим, антигистаминным и антиадренергическим действием. Рисперидон и Зипрасидон являются «высокопотентными» препаратами, поскольку способны блокировать более 90% поверхности серотониновых рецепторов, что вызывает зависимую от дозы блокаду D2 рецепторов, превышающую 80-90%

поверхности при использовании высоких доз. При этом, препараты практически не демонстрируют других рецепторных эффектов. Как в случаях применения «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, различия в потенциале «новых» блокаторов дофаминовых рецепторов, влияют на формирование побочных эффектов. Средства *с более низкой потенциацией* обладают *меньшей степенью выраженности паркинсонических лекарственных эффектов*, наряду с большим количеством антихолинергических эффектов, *и большим увеличением массы тела*. Препараты *с более высокой потенциацией* демонстрируют *большую степень выраженности паркинсонических лекарственных эффектов*, и *меньшее влияние на массу тела.* Лекарственные агенты со средней потенциацией являются «средними» по всем выше отмеченным показателям. Однако, при использовании «более новых препаратов» можно заметить некоторые другие различия, связанные с дополнительным эффектом блокады серотониновых рецепторов, который может предрасполагать к увеличению массы тела. По причине «комплексного» влияния на механизмы блокады серотониновых и гистаминовых рецепторов, на увеличение массы тела, Оланзапин вызывает большее увеличение веса, чем Кветиапин, и большее, чем Рисперидон. Риск развития поздней дискинезии (ПД) и акатизии, судя по всему, существенно не отличается между различными группами препаратов, с отличающейся потенциацией. Следует обратить внимание на то, что большинство новейших блокаторов дофаминовых рецепторов, как правило, являются высокопотентными препаратами. Это происходит потому, что данные *препараты специально разрабатываются* с целью *минимизации рисков развития метаболического синдрома*, *и увеличения массы тела*, как это в основном происходит в случаях применения «низкопотентных» блокаторов дофаминовых рецепторов (Клозапин и Кветиапин), и с Оланзапином.

ТАБЛИЦА 10.1

Классификация традиционных нейролептиков

и нейролептиков второго поколения на основе потенцирования

Тип препаратов	Низкий уровень потенциации	Средний уровень потенции	Высокий уровень потенциации
«Традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов	Хлорпромазин («Торазин»); Тиоридазин («Мелларил»)	Перфеназин («Трилафон»); Трифлуоперазин («Стелазин»)	Галоперидол («Галдол»); Флуфеназин («Проликсин»)
Меньшая потенциация D2 рецепторов. Меньший риск возникновения паркинсонических ЭПС. Множественные эффекты блокады рецепторов		Средняя потенциация по всем пунктам	Большая потенциация D2 рецепторов; Высокие риски развития паркинсонических ЭПС; Мало других эффектов блокады рецепторов
Блокаторы дофаминовых рецепторов «второго поколения»	Клозапин («Клозарил»); Кветиапин («Сероквель»);	Оланзапин («Zyprexa»); Азенапин («Сафрис»)	Рисперидон («Риспердал»); Зипрасидон («Геодон»); Арипипразол («Абилифай»); Илоперидон («Фанапт»); Луразидон («Латуда»); Карипразин («Реагила»)
	Меньшая потенциация D2 рецепторов; Меньшее влияние на 5HT2 рецепторы; Меньше экстрапирамидных нарушений; Эффекты блокады нескольких типов рецепторов; Большее увеличение массы тела	Средние эффекты потенциации, за исключением увеличения веса при приеме Оланзапина	Большая зависимость потенциации D2 рецепторов от дозы препарата; Больший риск возникновения ЭПС; Низкая степень выраженности других эффектов, связанных с блокадой рецепторов; Меньший риск увеличения массы тела

Примечание: степень рисков развития акатизии и ТД, в целом не различается между группами различной потенциации, как в отношении «традиционных», так и в отношении нейролептиков «второго поколения».

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КЛАССА БЛОКАТОРОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

К «основным» побочным эффектам препаратов данного класса, относятся симптомы связанные с экстрапирамидными нарушениями (ЭПС). Определенная часть препаратов (но не все), также могут оказывать пагубное воздействие на сердечно-сосудистую систему, и вызывать развитие диабета (т.н. «метаболический синдром»). Данные побочные эффекты более подробно рассматриваются ниже.

Симптомы экстрапирамидных нарушений (ЭПС)

К основным проявлениями ЭПС принято относить следующие нарушения: паркинсоноподобный лекарственный тремор, мышечную ригидность, акатизию, дистонию, и тардивную дискинезию (ТД). Большая часть клиницистов, чаще всего, ассоциирует ЭПС с паркинсоноподбным лекарственным тремором, и мышечной ригидностью, и в некоторых случаях включают ТД в клинический «набор» ЭПС. В данном списке отсутствует акатизия, которая может рассматриваться как наиболее важный компонент ЭПС, поскольку именно ее проявления связаны с повышением риска суицида. Симптомы акатизии можно легко спутать с другими состояниями. Зачастую развитие акатизии напрямую связано с несоблюдением режима терапии. Результаты многих исследований демонстрируют, что риск развития ЭПС значимо повышается, когда связывание препаратов с рецепторами типа D2 достигает 70%-80%. Некоторые авторы считают, что усиление связывания препаратов с 5-HT2a типом рецепторов, может смягчать симптомы ЭПС, вызванные высоким индексом связывания с D2 рецепторами. Клозапин и Кветиапин демонстрируют самые низкие показатели связывания с D2 рецепторами, при условии применения данных препаратов в терапевтических дозах, что ассоциируется с меньшим риском возникновения ЭПС. Более того, частота случаев возникновения ЭПС при клиническом применении Клозапина и Кветиапина, не коим образом не зависит от дозы данных

препаратов. С другой стороны, у Рисперидона и Оланзапина наблюдается более высокий уровень связывания с D2 рецепторами стриатума, что по вполне понятным причинам, ассоциируются с повышением риска развития ЭПС. Несмотря на то, что оба препарата обладают высоким сродством к 5-НТ2а рецепторам, при использовании в высоких дозах, последние формируют высокие риски развития ЭПС. Представленные выше данные напрямую коррелируют с результатами исследований на животных моделях, что подтверждает прямую связь между процессами связывания препаратов с D2 рецепторами, развитием ЭПС, и наступлением клинического терапевтического эффекта.

Острая дистония

Т.н. «дистонические реакции» (острые мышечные спазмы, чаще в области головы, или шеи) возникают вскоре после начала лечения блокаторами дофаминовых рецепторов. В 50% случаев данные нарушения возникают в течение первых 48 часов после приема препарата, в 95% - в течение 96 часов. Факторами риска в данном аспекте являются семейная отягощенность случаями возникновения дистонии, дистонические реакции в анамнезе, недавнее употребление кокаина, или алкоголя, молодой возраст пациента, и мужской пол. При использовании современных блокаторов дофаминовых рецепторов, острые дистонические реакции возникают также, как и в случаях применения препаратов «первого поколения» (хотя, значительно реже.

Лекарственный паркинсонизм

Лекарственный паркинсонизм характеризуется ригидностью мышц, тремором пальцев рук в состоянии покоя, «маскообразным» выражением лица, генерализованным замедлением движений конечностей, с нарушением плавности движений, и симптомами «зубчатого колеса». Психические нарушения, связанные с лекарственным паркинсонизмом, включают в себя эмоциональное притупление, чувство апатии, ангедонию, и нарушения социальных коммуникаций. Современные блокаторы дофаминовых рецепторов,

зачастую демонстрируют более низкую частоту развития лекарственного паркинсонизма, в отличии от «классических» нейролептиков. При этом, следует помнить о том, что абсолютные показатели не являются критериями «минимальных нарушений». Так, например, в рамках одного РКИ, ЭПС возникли у 55% пациентов, принимавших Галоперидол. При этом, у 26% пациентов принимавших Оланзапин, также наблюдались различные по степени тяжести ЭПС. Данные других рандомизированных исследований, демонстрируют сопоставимые цифры при применении Рисперидона, но при этом, более низкие показатели при использовании Кветиапина (в диапазоне 5-10%). Клозапин также демонстрирует низкую частоту развития паркинсонизма. По мнению некоторых клиницистов, назначение Рисперидона должно приводить к более высокой частоте возникновения лекарственного паркинсонизма, в сравнении с Оланзапином, по причине более высокого индекса связывания с D2 рецепторами у Рисперидона. На самом деле оба препарата имеют практически идентичные показатели связывания с рецепторами, и блокады D2 рецепторов, особенно в случаях применения высоких дозах. Если при применении Оланзапина в сравнении с Рисперидоном, лекарственный паркинсонизм возникает реже, то это может быть связано с антихолинергическими эффектами препарата, а не D2-эффектами Оланзапина. Данные эмпирических исследований по принципу «head-to-head» не демонстрируют меньший процент возникновения лекарственного паркинсонизма при клиническом применении Оланзапина в сравнении с Рисперидоном. Согласно данным одного обсервационного исследования частота возникновения лекарственного паркинсонизма при клиническом применении Оланзапина составила 1/20 (5%) в сравнении с 4/25 (16%) при применении Рисперидона. В другом долгосрочном сравнении 29 пациентов частота возникновения лекарственного паркинсонизма у обсуждаемых препаратов, была одинаковой.

Акатизия: ключевой симптом ЭПС

Около половины случаев развития ЭПС представляют собой не что иное, как акатизию. Если симптомам акатизии не придавать должного значения, то большая часть случаев ЭПС, будет неверно интерпретирована как иные состояния. По самым «консервативным» оценкам, симптомы акатизии развиваются примерно у 25% пациентов, получающих в качестве лечения «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов. Примерно в половине случаев симптомы акатизия возникают с некоторой временной задержкой, не превышая одного месяца от начала лечения. «Классическим» считается интервал (в большинстве случаев) -первые три месяца лекарственной терапии. Не следует забывать о том, что существуют редкие случаи «отсроченной», «хронической», или «поздней», акатизии. Весьма условно симптомы акатизии можно разделить на *субъективную* и *объективную* составляющие. *Субъективная* составляющая представлена выраженным дисфорическим аффектом, и высокой степенью тревоги, как часто бывает при панических атаках. Объективная составляющая практически всегда связана с чувством «физического беспокойства», и неспособностью усидеть на одном месте. Подобное состояние не обязательно носит постоянный характер, оно может быть периодическим, возникающим на нескольких часов в день, или менее того. Поэтому акатизию нельзя полностью исключать на основании *отсутствия физического беспокойства* во время работы в офисе. Клиницисты нередко спрашивают пациентов, имеется ли у них ощущение того, что им нужно «выпрыгнуть из кожи». По моему личному клиническому опыту, если на данный вопрос получен положительный ответ, то это почти «патогномонично» для акатизии, а также, отрицательный ответ на данный вопрос, не позволяет полностью исключить акатизию. На основании имеющихся симптомов, акатизию нередко путают с другими заболеваниями. Наиболее распространенным, и ошибочным «диагнозом» является нечеткое и размытое выражение «двигательное возбуждение». В большинстве случаев подобное возбуждение приписывают побочному действию лекарственного

препарата, но это «расплывчатое» описание, не дает клиницисту никаких рекомендаций относительно того, как с ним справиться. Та же проблема касается еще более расплывчатого термина «активирующий эффект», который я часто слышу в отношении «атипичных» блокаторов дофаминовых рецепторов, а также части ИОЗС, таких как Флуоксетин. Очень часто при использовании SRI, многие из этих случаев «активирующего эффекта», или «двигательного возбуждения», являются на самом деле симптомами акатизии. Другим, не менее распространенным ошибочным диагнозом является мания. В данном контексте ошибка связана с проблемой «ажитации». В некоторых ситуациях, клиницисты, наблюдая состояние психомоторного возбуждения у пациента с биполярным расстройством, делают поспешный вывод о том, что данное состояние представляет собой манию (вместо того, чтобы систематически оценить состояние с критериями мании). Мне кажется, что многие «гипотетические» случаи т.н. «мании», связанные с применением «атипичных» блокаторов дофаминовых рецепторов, на самом деле, представляют собой не диагностированную акатизию. И наконец, подобное возбуждение может быть неверно оценено как ухудшение течения психоза у пациентов с диагнозом шизофрении. Один из ключевых исследователей акатизии в 1970-х-1980-х годах прошлого столетия, Теодор Ван Путтен, в своих работах наглядно продемонстрировал, что около 10% пациентов с шизофренией испытывают ухудшение состояния, связанное с обострением психотической симптоматики, вызванное акатизией. У данной категории пациентов, различие между ухудшением течения психоза, не связанного с акатизией, и ухудшением состояния напрямую связанное с симптомами акатизии, имело решающее значение. В случае ухудшения течения психоза, связанного с акатизией, состояние улучшалось при снижении дозы антипсихотика, тогда как в других случаях ухудшения психоза по «биологическим механизмам», оптимальной лечебной тактикой является увеличение дозы антипсихотика. Помимо того, что симптомы акатизии составляют

половину случаев ЭПС, очень важным аспектом своевременной диагностики данного побочного эффекта, является то, что зачастую развитие акатизии связано с несоблюдением режима приема лекарственных препаратов, и повышением риска суицидального поведения. Тем не менее многие пациенты, «легко» переносят легкую степень выраженности паркинсоноподобного тремора, или мышечной ригидности, но даже в этих случаях, «легкие» проявления акатизии достаточно неприятны, а пациентам требуется немедленная помощь. Самым простым шагом в этом направлении, является снижение дозировки блокатора дофаминовых рецепторов, а если снижение дозировки препарата приводит к снижению его клинической эффективности, то добавление в схему лечения бета-блокатора, например Пропранолола. К сожалению, у Пропранолола очень короткий период полувыведения - четыре часа, поэтому трудно подобрать оптимальную дозировку, с целью предотвращения развития акатизии. Рекомендуется использовать препараты с замедленным высвобождением активного вещества. В США недавно появился дженерик-Пропранолол с пролонгированным высвобождением (ER), который назначается в дозах 60 мг, 80 мг или 120 мг/сут., в форме таблеток. Препарат следует назначать на ночь, поскольку он может оказывать седативное действие. Стартовая доза-60 мг. на ночь, в дальнейшем, дозу можно увеличивать по мере необходимости до 80 мг., на ночь, а затем до 120 мг., на ночь, и в особых случаях, до 240 мг., на ночь. Важно следить за базовыми показателями пульса, по мере увеличения дозы. Дозу Пропранолола не следует увеличивать выше, если пульс составляет менее 50 ударов в минуту. Четких информативных исследований, в рамках которых сравниваются различные виды бета-блокаторов для лечения симптомов акатизии, в настоящее время не существует. В некоторых случаях могут помочь кардиоселективные лекарственные средства, такие как Атенолол, преимущество которых в том, что они, в отличие от Пропанолола, не проникают через гематоэнцефалический барьер. Некоторые практикующие врачи избегают

назначения Пропанолола из-за единичных сообщений о рисках развития депрессии, или выраженной седации, связанных с действием препарата на центральную нервную систему (ЦНС). Результаты мета-анализов демонстрируют, что относительные риски развития депрессии при использовании Пропанолола довольно низки, а у пациентов с биполярным расстройством редко развиваются депрессивные симптомы в связи с приемом данного препарат. Пропанолол также имеет преимущество в том, что он оказывает прямое анксиолитическое действие на ЦНС, при субъективных ощущениях акатизии. К другим общим рискам, связанным с приемом бета-блокаторов, в некоторых случаях ограничивающих их применение, являются повышение уровня холестерина при длительном применении, сексуальная дисфункция (эректильные нарушения) у мужчин, а также относительные противопоказания к применению препаратов данного класса у пациентов с тяжелым сахарным диабетом, или астмой. Таким образом, симптомы акатизии иногда могут быть достаточной причиной для смены блокатора дофаминовых рецепторов, особенно в тех случаях, когда снижение дозы, или добавление бета-блокаторов, либо полностью неэффективно, либо не показано. В любом случае, симптомы акатизии нельзя пускать «на самотек». Данный побочный эффект требует немедленного и быстрого реагирования со стороны врача. При определенных клинических ситуациях симптомы акатизии могут привести к усилению суицидальных мыслей. В подобных случаях, симптомы акатизии могут проявляться следующим образом: пациент сообщает своему лечащему врачу о возникновении/усилении суицидальных мыслей, при этом, в его состоянии не отмечается «классических признаков» двигательных нарушений. Если при лечении блокаторами дофаминовых рецепторов, возникают или резко усиливаются суицидальные мысли, лечащий врач в первую очередь должен подумать об акатизии, и прекратить прием блокаторов дофаминовых рецепторов, задавая уточняющие вопросы позже. Другим выходом из ситуации является снижение дозы лекарственного

препарата, или добавление в схему лечения Пропранолола ER. Очень важно предупредить пациентов о потенциальной возможности развития данного побочного эффекта, и обязательно сказать им о том, что, если у них обострятся суицидальные мысли, им следует немедленно прекратить прием препарата, а затем позвонить своему лечащему врачу, а не наоборот. Описанные выше процессы иногда включают в себя отсутствие принятия со стороны пациентов того факта, что их выраженная дисфория, тревога, и моторное возбуждение, могут быть побочным эффектом, связанным с приемом препаратов. Данные симптомы чаще «приписываются» депрессивному, или маниакальному синдромам, что приводит к стойкой деморализации, и в таких случаях, сами пациенты рассматривают самоубийство как единственную возможную форму облегчения своего состояния. Подобную ситуацию хорошо иллюстрирует серия опубликованных клинических случаев самоубийств, связанных с приемом Флуоксетина. Врачам необходимо постоянно просвещать своих пациентов о природе акатизии, а при подозрении на ее возникновение, следует приложить все усилия для быстрейшего устранения симптомов последней, в целях снижения риска самоубийства.

Дифференциация рисков развития ЭПС, связанных с применением новых блокаторов дофаминовых рецепторов

В начале данной главы, хочется особо подчеркнуть, что *все блокаторы дофаминовых рецепторов, способны в той, или иной степени вызывать развитие ЭПС*. Разница с «традиционными» блокаторами дофаминовых рецепторов, состоит в том, что *препараты «новой волны», могут вызывать меньшую степень выраженности ЭПС*, а не в том, что данные препараты, вообще не вызывают развития ЭПС. Практикующие врачи, прочитав статью о клинических исследованиях антипсихотиков, могут заметить, что в большинстве подобных статей, частота возникновения ЭПС, при использовании новых блокаторов дофаминовых рецепторов, описывается как равная частоте развития ЭПС при использовании «традиционных» препаратов

(препаратов первого поколения). На практике это вовсе не означает, что при использовании препаратов «новой волны», ЭПС вообще отсутствуют. Пациенты, составляющие выборку клинических исследований, являются «чистыми», т.е. без значимых соматических проблем, и коморбидной патологии со стороны психической сферы. Хорошо известно, что данные факторы могут увеличивать частоту развития ЭПС. Таким образом, частота развития ЭПС в подобных случаях, как бы «искусственно» занижается, посредством «рафинирования» выборки. Побочные эффекты в виде развития ЭПС, наиболее часто, и «прицельно» выявляются в т.н. «неконтролируемой» среде реального клинического опыта («натуралистические» исследования). Хорошим примером в данном контексте, являются случаи развития сексуальной дисфункции при применении СИОЗС. Первоначально данный побочный эффект категорически отрицался, особенно в рамках клинических исследований, но при этом, он был слишком очевидным в рутинной клинической практике. Следовательно, если обобщить связь развития ЭПС с применением новых блокаторов дофаминовых рецепторов, с побочными эффектами лекарственного паркинсонизма (которые могут быть ниже при использовании менее мощных блокаторов дофаминовых рецепторов), то частота развития акатизии будет мало различаться, в разных классах потенциации препаратов. Исследования Рисперидона проведенные в различных странах, в рамках профессиональных сообществ, демонстрируют большое количестве различных проявлений ЭПС, чем ожидалось ранее. Так в рамках одного исследования распространенности возникновения ЭПС при приеме Рисперидона, показатели варьировались в пределах 49%, находясь на одном уровне с таковыми, при приеме Галоперидола (48%). Согласно данным другого исследования, у 50% пожилых пациентов с деменцией, при приеме Рисперидона наблюдались симптомы «умеренного» паркинсонизма. В двух других работах (основанных на небольших выборках), одна из которых была посвящена изучению возможностей лекарственной терапии

шизофрении, а другая - биполярному расстройству, распространенность акатизии при использовании Рисперидона составила 14%. В рамках одного исследования, сравнивалась частота развития экстрапирамидных нарушений у пациентов, получавших Клозапин (n=19), Рисперидон (n=9), и «типичные» блокаторы дофаминовых рецепторов (n=22). Результаты данного исследования демонстрируют, что распространенность акатизии составила 10,5% при лечении Клозапином, 11,1% при лечении Рисперидоном, и 22,7% при лечении «типичными» блокаторами дофаминовых рецепторов. Симптомы лекарственного паркинсонизма составили 0% при клиническом применении Клозапина, 11,1% при применении Рисперидона, и 31,8% при применении «типичных» блокаторов дофаминовых рецепторов. Препараты с низкой аффинностью к рецепторной поверхности, такие как Клозапин и Кветиапин, имеют «репутацию» лекарственных средств, вызывающих «минимальные» проявления ЭПС, однако слепой обзор с использованием рейтинговой шкалы экстрапирамидных симптомов (ERS) продемонстрировал наличие акатизии у 39% пациентов, лечившихся Клозапином (n=23), в сравнении с 45% пациентов, получавших лечение «типичными» нейролептиками (n=29), при сопоставимой тяжести акатизии по шкале ERS в обеих группах. Аналогичные результаты были получены в другом слепом исследовании 151 пациента с диагнозом «шизофрения», участвовавших в многоцентровом исследовании. Согласно полученным данным, акатизия встречалась так же часто при лечении Клозапином, как и Хлорпромазином, при этом, явления лекарственного паркинсонизма встречались значительно реже при лечении Клозапином. Согласно данным различных РКИ, частота возникновения акатизии при применении Оланзапина, находится в диапазоне 14-16%, что, несколько ниже, чем при применении Галоперидола (35-52%), все же является весьма значимым показателем. Новые данные рандомизированных исследований Арипипразола, демонстрируют, что частота развития акатизии, при применении данного препарата, составляет около

10%, против 18%, при клиническом применении Галоперидола. В целом, частота возникновения акатизии при использовании блокаторов дофаминовых рецепторов нового поколения, находится в пределах 10-20%. Хотя данные показатели несколько ниже, чем у «традиционных» аналогов, это остается серьезной проблемой.

Пимавансерин

Следует отдельно остановится на данном препарате. Если говорить в целом, то актуальность выше приведенных данных сохранялись, вплоть до появления на фармацевтическом рынке Пимавансерина, как лекарственного средства для лечения бреда или галлюцинаций, опосредованных болезнью Паркинсона. Данный препарат является единственным «потенциальным» лекарственным средством (для его официального включения в группу т.н. «психотропных» препаратов), обладающим антипсихотическим действием, и при этом, не являющимся блокатором дофаминовых рецепторов. Более подробно препарат будет рассмотрен далее, но следует отметить, что данное лекарственное средство является «исключением из правил», согласно которому для формирования основных антипсихотических эффектов, характерных для данного класса лекарственных средств, необходимо наличие механизмов блокады дофаминовых рецепторов. Пимавансерин не вызывает развитие ЭПС, и иных побочных эффектов, связанных с блокадой дофаминовых рецепторов, которые обсуждаются в данной главе.

Поздняя («тардивная») дискинезия (ПД/TD)

Принято считать, что риск развития *ПД/TD* возрастает по мере увеличения продолжительности применения «антипсихотических» препаратов; бытует точка зрения, что симптомы *ПД/TD* в случае их возникновения, носят необратимый характер; острое развитие ЭПС является предиктором высокого риска *ПД/TD*, и наконец, что все блокаторы дофаминовых рецепторов, способны вызывать развитие *ПД/TD*. Расстройства шизофренического спектра часто ассоциируются со «спонтанной» частотой развития *ПД/TD,* наряду с

соматически здоровыми пациентами молодого возраста, что составляет около 0,5% случаев в год. Приведенные данные контрастируют с соматически здоровой популяцией, и пациентами с аффективными расстройствами, у которых «спонтанные» случаи развития *ПД/TD, практически* не встречаются в возрасте до 60 лет. Однако, после 60 лет в популяции лиц без психических расстройств, отмечаются случаи «спонтанного» развития *ПД/TD*, которые составляют около 0,5% в год. Подобные показатели, скорее всего, являются отражением нарушений в экстрапирамидных нейронных путях головного мозга. Следовательно, существует определенный риск развития *ПД/TD* на протяжении всей жизни при расстройствах шизофренического спектра, из-за нарушения нейроразвития определенных структур головного мозга при данных расстройствах. Также существует риск развития *ПД/TD* в пожилом возрасте, в общей популяции, гипотетически из-за постепенной дегенерации головного мозга, особенно у лиц с предрасположенностью к патологическим процессам в определенных областях ЦНС. Следовательно, *ПД/TD может* развиться вне связи с приемом лекарственных препаратов (особенно блокирующих дофаминовые рецепторы). Поэтому, проявляя интерес к возможным рискам, связанными с приемом препаратов данного класса, следует быть осторожным в оценках, и не «приписывать» случаи «спонтанных» *ПД/TD* блокаторам дофаминовых рецепторов. Наиболее «выверенное» по дизайну долгосрочное исследование случаев развития *ПД/TD,* на фоне применения «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, было проведено в стенах Йельского университета. В рамках данного исследования, 398 пациентов с расстройствами психотического уровня (в основном шизофренического спектра), длительно наблюдались, и оценивались с помощью шкалы оценки *ПД/TD* через каждые три месяца (на протяжении 8 лет: с 1985 по 1993 гг.). Среднее количество случаев развития *ПД/TD,* составило около 5% в год. При этом, самым важным выводом (который полностью противоречит общепринятому мнению), стало то, что у

20% пациентов симптомы *ПД/TD* развилась в первые три года лечения. После первых трех лет антипсихотической терапии, частота возникновения *ПД/TD*, достигла уровня «плато», что составило около 1% в год. На фоне приведенных выше данных, важно помнить о том, что частота «спонтанных» случаев *ПД/TD* при расстройствах шизофренического спектра, составляет около 0,5% в год. Таким образом, «дополнительные» риски, связанные с применением блокаторов дофаминовых рецепторов, составляют около 0,5% в год, после первых трех лет применения «антипсихотических» препаратов. Результаты более ранних исследований посвященных изучению *ПД/TD*, демонстрируют, что средневзвешенная частота возникновения симптомов *ПД/TD,* составляет около 40-50%, после 20 лет лечения блокаторами дофаминовых рецепторов. Миф данных показателей состоит в том, что приведенные выше цифры рисков, являются линейными показателями (см. рис. 10.1).

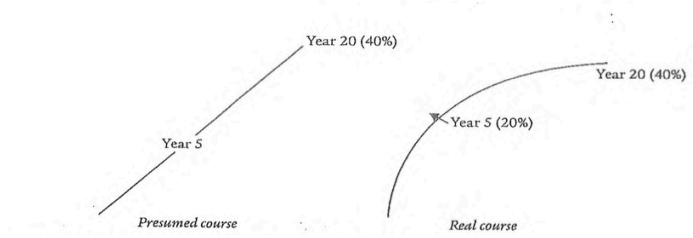


РИСУНОК 10.1

Реальные и «гипотетические» риски возникновения *ПД/TD*.

Исследование Йельского университета демонстрирует, что риск развития *ПД/TD* является асимптотическим: половина случаев *ПД/TD* возникает в первые несколько лет лечения, а другая половина, с постепенно нарастающей частотой-в течение следующих двух десятилетий. Другими словами, как отмечают авторы исследования, в отличие от общепринятого мнения, риск развития *ПД/TD* наиболее высок в начале лечения (в первые несколько лет применения блокаторов дофаминовых рецепторов, у пациентов, ранее не принимавших данные препараты). Если пациент принимал блокатор дофаминовых рецепторов на протяжении 19 лет, вероятность развития *ПД/TD* на 20-м году лечения, очень низкая. После первых нескольких лет лечения

те пациенты, у которых не возникли симптомы *ПД/TD*, представляют собой относительно «устойчивую» к *ПД/TD* когорту. Риск развития *ПД/TD* у таких пациентов гораздо ниже, чем у тех, кто никогда раньше не принимал блокаторы дофаминовых рецепторов, и тех, кому препараты были назначены недавно. Таким образом, *нет никаких показаний для прекращения приема блокаторов дофаминовых рецепторов*, из-за опасений развития *ПД/TD* в будущем, у тех пациентов, *кто принимал их более 5-10 лет*. Принимая во внимание вышеприведенные данные, важно помнить и о другом мифе - идее о том, что симптомы *ПД/TD* по своей природе необратимы.

На самом деле, примерно в половине случаев *ПД/TD,* носит временный характер, и полностью проходит в течение одного года, если полностью прекратить прием блокаторов дофаминовых рецепторов. Проблема при некоторых психических расстройствах, таких как шизофрения, заключается в том, что блокаторы дофаминовых рецепторов, не могут быть полностью отменены, поэтому симптомы *ПД/TD* сохраняются в состоянии. Наличие симптомов *ПД/TD* у многих пациентов — это продолжающийся эффект лекарственных препаратов, а не «необратимые биологические изменения». Таким образом, в случаях расстройств, не принадлежащих к шизофреническому спектру, при наличии симптомов *ПД/TD*, необходимо приложить все усилия, по полному прекращению, и избеганию дальнейшего применения блокаторов дофаминовых рецепторов. При таком подходе по крайней мере в половине, а то и в большинстве случаев симптомы *ПД/TD* со временем нивелируются. Результаты исследования Йельского университета, в дальнейшем были подтверждены данными других проспективных исследований *ПД/TD*, с дополнительной оговоркой о том, что риск развития *ПД/TD* у пожилых пациентов (старше 60 лет в рамках дизайна исследований) с расстройствами шизофренического спектра-еще выше. В первый год лечения «традиционными» блокаторами дофаминовых рецепторов, риск развития *ПД/TD* составляет от 25% до 38%, а через два года регулярного применения

лекарственных препаратов- от 34% до 66%, по данным различных исследований. Таким образом, у пациента пожилого возраста, риск развития *ПД/TD* в течении года, примерно такой же, как за пять лет приема лекарственных препаратов у взрослых пациентов молодого возраста. Приведенные выше данные помогают лучше понять, насколько блокаторы дофаминовых рецепторов повышают риски развития *ПД/TD*.

Существует точка зрения о том, что на современном этапе у нас нет недостаточно опыта применения блокаторов дофаминовых рецепторов, чтобы максимально точно оценить возможные риски развития *ПД/TD*. Авторы данной точки зрения считают, что необходимо около 10-20 лет наблюдений, чтобы иметь возможность делать наиболее точные оценки. Исходя из приведенных выше данных по «традиционным» блокаторам дофаминовых рецепторов, клинические наблюдения за период трех-пяти лет, должны дать только *общие представления* о периоде максимального риска развития *ПД/TD*. На современном этапе у нас есть данные по большинству «атипичных» блокаторов дофаминовых рецепторов. Для Рисперидона, результаты двойных слепых контролируемых исследований в первый год применения препарата (n – 3,298), демонстрируют частоту развития *ПД/TD* в диапазоне 0,6%, в сравнении с тем же периодом применения Галоперидола-2,7%. Что касается применения Оланзапина, то по данным клинических исследований 1714 пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством, или шизофреноподобным расстройством, получавших в течение 2,6 лет лечение Оланзапином, и Галоперидолом, двойным слепым методом-годичный риск развития *ПД/TD* составил 0,52% при применении Оланзапина, в сравнении с 7,45% при применении Галоперидола (p - 0,002). Отношение рисков составило 11,86 (95% ДИ - 2,30/61,14). Таким образом, риск развития *ПД/TD* почти в 12 раз выше при приеме Галоперидола, в сравнении с приемом Оланзапина. Показатели рисков развития *ПД/TD* при использовании Рисперидона и Оланзапина, были сопоставимы со случаями «спонтанной» *ПД/TD,* у

пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра. Если представить, что применение «атипичных» блокаторов дофаминовых рецепторов, сопряжено с теми же рисками, как и «традиционных» препаратов данного класса, особенно в первый год лечения, то можно было бы ожидать частоту развития *ПД/TD,* в диапазоне 5-10% (как в группе контроля с Галоперидолом). Первый год применения блокаторов дофаминовых рецепторов, является периодом повышенного риска развития *ПД/TD*. Риск возникновения *ПД/TD* при клиническом применении Рисперидона, также был предметом пристального изучения (выборка пациентов, относящихся к группе высокого риска). В популяции пожилых пациентов, страдающих шизофренией, риск возникновения *ПД/TD* при применении Рисперидона, составил около 5% спустя девять месяцев применения препарата, в сравнении с 30% при применении Галоперидола (n = 122). В рамках исследования Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) пациенты со случаями *ПД/TD* в анамнезе, были исключены из программы лечения Перфеназином, поэтому сравнение рисков развития *ПД/TD* на фоне применения препаратов первого поколения, и новых блокаторов дофаминовых рецепторов, в данном исследовании не проводилось.

Мания, вызванная лечением блокаторами дофаминовых рецепторов.

В середине 1990-х годов прошлого столетия не утихали споры о том, могут ли блокаторы дофаминовых рецепторов индуцировать развитие мании. Большая часть данных мифов была практически полностью развеяна благодаря доказанной терапевтической эффективности данного класса препаратов, при лечении маниакальных симптомов. Однако, современный клинический опыт показывает, что, возможно, некоторые из «новых» препаратов, такие как Зипрасидон и Арипипразол, в некоторых случаях действительно могут вызывать развитие маниакальных нарушений. Данные препараты имеют сходные с антидепрессантами биохимические механизмы, что может

повысить риск возникновения подобных эффектов у определенной части пациентов.

ДОЗИРОВКИ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ, И ПСИХОЗАХ.

Двадцатилетний опыт применения блокаторов дофаминовых рецепторов «второго поколения» подтверждает общий вывод о том, что применяемые дозы данных препаратов, при лечении биполярного расстройства, должны быть примерно в два раза меньше, чем при расстройствах шизофренического спектра. Применение более низких доз может служить отражением усиления побочных эффектов при биполярном расстройстве (особенно ЭПС), и/или повышением эффективности при низких дозах (когда профиль максимальной блокады серотониновых рецепторов, и умеренного «антидофаминового» эффекта, наиболее оптимален). Таким образом, для Рисперидона обычно достаточно 2-4 мг/сут., для Оланзапина от 5 до 15 мг/сут; Кветиапина и Клозапина - 100-200 мг/сут., Зипрасидона - 20-80 мг/сут., Азенапина от 2,5 до 10 мг/сут; Луразидона от 20 до 60 мг/сут.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Клиническую картину метаболического синдрома, можно представить в виде «триады» нарушений: диабета, гипертонии, и гиперхолестеринемии, с сопутствующими абдоминальной формой ожирения, и дислипидемии. Существуют много различных определений данного состояния, однако общим критерием метаболического синдрома, является наличие в состоянии пациента любых трех из следующих признаков: «центральный тип» ожирения (окружность талии), гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертония, и повышенное содержание глюкозы в плазме крови. Принято считать, что в основе патофизиологии метаболического синдрома лежат гиперинсулинемия, и резистентность к инсулину. Пациенты с расстройствами шизофренического типа более склонны к развитию различного рода метаболических нарушений, таких

как гиперлипидемия, и диабет 2 типа, в сравнении с населением в целом. Факторы риска развития метаболического синдрома включают в себя: неправильное питание, недостаточные физические нагрузки, нездоровый образ жизни, а также отсутствие финансовых, медицинских, и иных социальных ресурсов. В наибольшей степени с развитием метаболического синдрома ассоциированы следующие препараты: Клозапин, Оланзапин, и Кветиапин. При этом, применение Рисперидона, Зипрасидона, Арипипразола, или других препаратов «новой волны» демонстрирует минимальные риски. На современном этапе можно с уверенностью говорить о том, что *большинство* блокаторов дофаминовых рецепторов второго поколения не вызывают развитие метаболического синдрома. Однако, комиссия FDA разместила предупреждение типа «black box warning» на всех препаратах данного класса, о потенциальных рисках развития диабета, и различных нарушений липидного обмена. Рекомендации Американской ассоциации диабетологов (ADA) по профилактике, и коррекции метаболических рисков при применении блокаторов дофаминовых рецепторов, включают в себя: измерение уровня глюкозы натощак, липидного профиля, и артериального давления, спустя три месяца после начала лечения, а затем ежегодно, наряду с мониторингом массы тела. Важно отметить, что риск развития метаболического синдрома не зависит от увеличения веса, хотя очевидно, что если есть увеличение массы тела, то риск развития метаболического синдрома существенно повышается. Современные блокаторы дофаминовых рецепторов, также способны вызывать и другие побочные эффекты, помимо ЭПС, увеличения веса, и метаболического синдрома. Так, например, Клозапин существенно повышает риск развития судорожного синдрома, и агранулоцитоза, что требует еженедельного, или один раз в две недели, контроля показателей периферической крови. Применение Рисперидона тесно связано с повышением уровня пролактина (хотя данный эффект часто встречается лишь на лабораторном уровне), клинически очерченные побочные эффекты

наблюдаются редко (5-10% пациентов), и в основном представлены галактореей, аменореей, и сексуальной дисфункцией. Данный побочный эффект препарата «наиболее актуален» для женщин в постменопаузе, или страдающих дисменореей. У данной категории пациентов повышение пролактина связано с повышенным риском развития остеопороза. Применение Зипрасидона ассоциировано с удлинением интервала QT на электрокардиограмме в большей степени, чем при использовании других «атипичных» блокаторов дофаминовых рецепторов, но при этом, в меньшей степени, чем при использовании некоторых «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов. Не так давно появившийся на фармацевтическом рынке «атипичный» блокатор дофаминовых рецепторов Палиперидон (является активным метаболитом Рисперидона), также демонстрирует определенный риск удлинения интервала QT. В тех случаях, когда имеется отягощенный кардиологический анамнез, целесообразно перед началом лечения выполнять «базовую ЭКГ».

Увеличение массы тела

Почти половина взрослого населения в США в настоящее время соответствует критериям избыточного веса (индекс массы тела [ИМТ] от 25 до 29,9), или ожирения (ИМТ> 30). Ожирение является весьма значимым фактором риска развития гипертонии, повышения уровня триглицеридов, инсулинорезистентности, и сахарного диабета. По мере увеличения жировой ткани (особенно абдоминального жира), увеличивается риск возникновения метаболических нарушений. В когорте Framingham Offspring Study небольшое увеличение массы тела коррелировало с ростом заболеваемости диабетом 2 типа. Даже незначительное изменение ИМТ (>1,0) демонстрирует положительную линейную корреляцию с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты сравнительных исследований демонстрируют, что длительное применение Клозапина вызывает наибольшее увеличение массы тела, среди «атипичных» антипсихотиков. С

небольшим «отрывом» за данным препаратов следуют Оланзапин, и Кветиапин. Согласно данным мета-анализа краткосрочных клинических исследований (продолжительностью около одного месяца) демонстрируется наибольшее среднее увеличение массы тела при клиническом применении Клозапина - 4,45 кг., Оланзапина - 4,15 кг., Рисперидона - 2,10 кг., и Зипрасидона - 0,04 кг. (Кветиапин не был включен в данный анализ из-за недостаточного количества данных). Дальнейшие исследования по данной проблеме позволили получить больше данных, свидетельствующих о масштабах проблемы. Так, по данным одного РКИ изучавшего годичный, и более длительный прием Клозапина, 58% пациентов набрали не менее 10% от исходной массы тела. При этом, расчеты, полученные в ходе Framingham Heart Study, демонстрируют, что клиническое применение Клозапина может снизить процент смертности от самоубийств в популяции из 100.000 пациентов с шизофренией, на 416 смертей. «Ложкой дегтя» являются дальнейшие расчеты в рамках данного исследования, которые демонстрируют, что в этой же популяции, с большей степенью вероятности, произойдет около 492 летальных случая, от сердечно-сосудистых заболеваний, напрямую связанных с увеличением веса. После годичного применения Оланзапина в «стандартных» дозах наблюдалось увеличение ИМТ почти на 10%, а рост массы тела составил более 10 кг. Обзор четырех клинических исследований (около 3.000 пациентов) демонстрирует, что пациенты, получавшие Оланзапин, в среднем прибавили в весе на 11,8 кг., при использовании высоких доз препарата (12,5-17,5 мг/сут.,), и около 3-х кг., при применении низких доз. В целом, 40,5% пациентов, получавших Оланзапин, набрали более 7% от исходной массы тела. Рисперидон также связан с увеличением массы тела, в рамках клинических исследований, в сравнении с плацебо. При этом, стоит отметить, что увеличение массы тела менее значимо, в сравнении с приемом Клозапина, Оланзапина, или Кветиапина. Важным методологическим моментом в данном аспекте является то, что в некоторых

исследованиях *Оланзапина*, и *Кветиапина* сообщается *об отсутствии увеличения веса в течение одного года наблюдения*. Однако, в данных исследованиях большинство пациентов выбыли из программы (часто из-за увеличения веса) до истечения одного года и, таким образом, не были включены в «кривую выживаемости» в конечной точке исследования. По данной причине, подобные «кривые выживаемости» интерпретируются абсолютно некорректно, когда утверждается, что увеличение массы тела достигло «плато» по истечении одного года.

Дислипидемия.

В рамках сравнительного РКИ (проспективного, рандомизированного, двойного слепого 14-недельного исследования), направленного на изучение рисков развития дислипидемии при использовании блокаторов дофаминовых рецепторов, изучалось влияние Клозапина, Оланзапина, Рисперидона, и Галоперидола у пациентов в условиях стационара (n=157), с диагнозом «шизофрения», и «шизоаффективное расстройство». Спустя восемь недель уровень холестерина повысился при у пациентов принимавших Клозапин, (14,7 ± 30,5 мг/дл.,) и Оланзапин (12,3 ± 28,1 мг/дл.,). При этом, у пациентов, получавших в качестве лечения Галоперидол, или Рисперидон, подобной тенденции не наблюдалось (-4,9±17,7 и 4,2±29,7 мг/дл., соответственно). Через 14 недель у пациентов, завершивших лечение, повышение показателей холестерина, после приема Клозапина и Оланзапина, стало еще выше (16,3 ± 39,6 и 20,1 ± 26,8 мг/дл., соответственно). Показатели после применения Галоперидола остались неизменными (-4,4±25,2 мг/дл.,). После завершения лечения Рисперидоном, показатели были несколько выше, но судить о их клинической значимости, не представляется возможным, из-за малых размеров выборки (n=14), и большее стандартное отклонение по Рисперидону в данный период времени (9,2 ± 36,7 мг/дл.,). Таким образом, развитие дислипидемии наблюдалось после применении Клозапина, и Оланзапина. Исключение составили Галоперидол и, вероятнее всего, Рисперидон. В

большинстве современных обсервационных исследований, не уделяется должного внимания порой сбивающим с толку переменным, поэтому полученные результаты значительно отличаются друг от друга. Так, по данным одного исследовании Клозапина (n=117) уровень триглицеридов, на фоне применения препарата, повысился с 184,6 мг/дл., до 273,4 мг/дл., у пациентов мужского пола, и с 164,9 мг/дл., до 223,3 мг/дл., у женщин- с поправкой на возраст, вес, суточную дозу антипсихотика, и сопутствующие препараты. Аналогичные результаты были получены в рамках другого исследования, в котором Клозапин сравнивался с «типичными» нейролептиками, с поправкой на возраст и пол. В большом исследовании с контролем случая, проведенного в Великобритании (n=9 226), было выявлено *пятикратное увеличение коэффициента вероятности развития дислипидемии*, *при применении Оланзапина*, в сравнении с отсутствием лечения, и трехкратное увеличение коэффициента при применении *Оланзапина*, *в сравнении с применением «типичных» антипсихотических препаратов*. Подобных ассоциаций на фоне клинического применения Рисперидона, не обнаружено. Согласно данным нерандомизированного исследования, в рамках которого 36 пациентов без симптомов ожирения, получавших в качестве лечения Клозапин, Оланзапин, и Рисперидон, были сопоставлены по показателям ИМТ. Уровень общего холестерина натощак был существенно выше при приеме Клозапина (155,6 ± 31,2 мг/дл.,) и Оланзапина (182,6 ± 62,5 мг/дл.,), в сравнении с Рисперидоном (129,1 ± 26,7 мг/дл.; p=0,05). Уровень ЛПВП был несколько выше, при приеме Рисперидона, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), наоборот, несколько ниже. Данные различия были не столь заметны, как общая суммарная разница в показателях. Уровень триглицеридов был значительно выше при применении Клозапина (193,5±145,4 мг/дл.,) и Оланзапина (205,9±147,1 мг/дл.,) в сравнении с Рисперидоном (73 6 ± 17-4 мг/дл.; p=0,07). Данные РКИ по Кветиапину демонстрируют повышение уровня триглицеридов на 17%, и общего холестерина на 11%, в сравнении с

плацебо. Опубликованные данные РКИ, посвященного исследованию Зипрасидона, и Арипипразола, а также более новых препаратов, не представили доказательств развития дислипидемии.

Сахарный диабет

При расстройствах шизофренического спектра, риск развития диабета 2 типа, в два-три раза выше, чем в общей популяции. Согласно различным оценкам, распространенность диабета 2 типа в течение всей жизни среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра, составляет не менее 15%. По данным исследования 345 пациентов, получавших лечение в стационарных условиях, по поводу биполярного расстройства, распространенность диабета составила около 9,9%. Курение табака, несбалансированное питание, гиподинамия, ожирение, чаще встречаются среди пациентов страдающими расстройствами шизофренического спектра, в сравнении с общей популяцией. Перечисленные выше факторы, как известно, существенно повышают риски развития диабета 2 типа. Интересным является тот факт, что существует несколько документально подтвержденных случаев развития резистентности к инсулину и глюкозе, зафиксированных врачами еще до появления нейролептиков, как отдельного класса препаратов. Согласно данным некоторых исследований, распространенность диабета 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, и инсулинорезистентность, чаще встречаются у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, не получающих антипсихотическое лечение, в сравнении с теми, кто принимает препараты данного класса. Несмотря на то, что биологически особенности расстройств шизофренического спектра, могут отчасти служить объяснением некоторых случаев развития диабета 2 типа в популяции, все больше литературных данных указывает на значительную роль в данном аспекте, использования современных блокаторов дофаминовых рецепторов. В частности, отмечается 9% увеличение количества случаев диабета 2 типа, в сравнении с «традиционными» антипсихотическими средствами. Согласно

данным одного из исследований пациентов с шизофренией, получавших в качестве лечения Клозапин, Оланзапин, Рисперидон, или «традиционный» антипсихотик, обнаружено, что уровень глюкозы и инсулина был повышен, вне зависимости от увеличения жировой массы, в сравнении с контрольной группой, не получавшей антипсихотического лечения. Подобные сообщения, представляют собой *первую линию доказательств* возможных рисков развития сахарного диабета при применении атипичных антипсихотиков. Мультицентровое исследование (объединившее результаты системы мониторинга MedWatch FDA США, и данные других опубликованных отчетов), выявило, что современные блокаторы дофаминовых рецепторов, связаны со случаями развития диабета: у 242 пациентов, получавших в качестве лечения Клозапин; 225 пациентов, лечившихся Оланзапином; и 78 пациентов, принимавших Рисперидон. Развитие метаболического ацидоза, или кетоза, отмечено у 80 пациентов, принимавших Клозапин, 100 пациентов, получавших Оланзапин, и 26 пациентов, лечившихся Рисперидоном. Установлено, что 25 пациентов, получавших Клозапин, 25 пациентов, лечившихся Оланзапином, и 4 пациента, принимавших Рисперидон, умерли во время острых эпизодов гипергликемии. В рамках другого исследования были изучены 45 клинических случаев, с первично выявленным сахарным диабетом, и диабетическим кетоацидозом. При тщательном анализе всех случаев, было установлено, что 20 из них были связаны с приемом Клозапина, 19 - с лечением Оланзапином, 3 -Кветиапином, и 3 -Рисперидоном. У 42% пациентов с первично выявленным сахарным диабетом (применение антипсихотических препаратов в анамнезе) наблюдался диабетический кетоацидоз. При этом, у 50% не отмечалось увеличения массы тела. У 59% наблюдались нарушения уровня глюкозы в течение трех месяцев от начала применения антипсихотических препаратов, а у 84% -после шести месяцев приема препаратов. Согласно данным одного рандомизированного сравнительного исследовании, направленном на изучение нарушения толерантности к глюкозе, выборку

составили 157 пациентов, которые были рандомизированы на прием Клозапина, Оланзапина, Рисперидона, и Галоперидола. У 101 пациента были получены образцы крови. За первые восемь недель применения препаратов, уровень глюкозы натощак повысился на 17,1 ± 29-6 мг/дл., у пациентов принимавших Клозапин, и на 8,4 ± 17,7 мг/дл., получавших Галоперидол в качестве терапии основного заболевания. Уровень глюкозы не изменился у пациентов получавших Оланзапин, и Рисперидон (1,9 ± 16,9, и -1,3 ± 14,9 мг/дл., соответственно). Спустя 14 недель, при более тщательном анализе, было отмечено, что только Оланзапин вызывал повышение уровня глюкозы в плазме (14,3 ± 25,5 мг/дл.,). Таким образом, результаты приведенного выше исследования (лучшая клиническая работа для оценки обсуждаемой проблемы), являются доказательствами повышенного риска развития диабета (как минимум, в краткосрочной перспективе), при клиническом применении Клозапина, и Оланзапина. Исключение составляет Рисперидон. Данные нерандомизированного исследования, в рамках которого 36 пациентов (без симптомов ожирения), получавших в качестве лечения Клозапин, Оланзапин, или Рисперидон, сравнивались по показателям ИМТ. Уровень глюкозы в плазме крови был выше при приеме Клозапина (97,8 ± 7,8 мг/дл.,), и Оланзапина (95,3 ± 13,8 мг/дл.,), в сравнении с Рисперидоном (88,9 - 5,5 мг/дл.; p=0,09). Инсулин в сыворотке крови, был выше при лечении Клозапином (11,1 ± 8,1 мг/дл.,), и Оланзапином (10,6 ± 8,8 мг/дл.,), в сравнении с Рисперидоном (4,3 ± 3,2 мг/дл.; p = 0,05). Индекс чувствительности к инсулину был ниже, при приеме Клозапина (3,2 ± 4,1 мг/дл.,), и Оланзапина (4 5 ± 2,7 мг/дл.,), в сравнении с Рисперидоном (0,9 ± 0,5 мг/дл.; p <0,001). Преимущество данного исследования состоит в использовании более чувствительных показателей метаболизма глюкозы, чем «просто измерение уровня глюкозы натощак». Все лабораторные данные подтверждаются результатами клинических исследований. Последние демонстрируют, что клиническое применение Клозапина, Оланзапина, и Кветиапина (исключая другие

современные блокаторы дофаминовых рецепторов), связано с заметным повышением уровня глюкозы и инсулина в плазме, с развитием инсулинорезистентности (по результатам тестов на толерантность к глюкозе). РКИ Рисперидона, Зипрасидона, Арипипразола, и ряда других новых блокаторов дофаминовых рецепторов, не представили доказательств возможности развития сахарного диабета, на фоне применения данных препаратов.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Литературные данные, представленные выше, демонстрируют мощную связь развития метаболического синдрома с клиническим применением Клозапина, Оланзапина, и Кветиапина, в сравнении с другими лекарственными агентами. По причине «прямого действия» данных препаратов на механизмы формирования резистентности к инсулину (независимо от веса), необходима проспективная оценка данных изменения у всех категорий пациентов. Из-за повышенных рисков развития диабетического кетоацидоза, необходимо уделять пристальное внимание (с самого начала лечения), уровню глюкозы в крови. Также является важным текущий мониторинг липидного профиля. Подобный мониторинг имеет значение для всех препаратов класса блокаторов дофаминовых рецепторов (учитывая ограничения современной специальной литературы). Однако особое внимание следует уделять Клозапину, Оланзапину, и Кветиапину, учитывая меньшую степень рисков, при применении других препаратов данного класса.

Отдельные блокаторы дофаминовых рецепторов

После обсуждения класса *блокаторов дофаминовых рецепторов* в целом, в оставшейся части данной главы, будут рассмотрены конкретные лекарственные агенты.

<u>«Традиционные» низкопотентные блокаторы дофаминовых рецепторов.</u>

Первыми антипсихотическими средствами были фенотиазины. Именно они стали известны как «низкопотентные» лекарственные средства, поскольку для того, чтобы вызвать блокаду дофаминовых рецепторов на 90% и более,

требовалось применение более высоких доз препаратов. Помимо данной общей особенности, фенотиазины, как правило, оказывали множество других нейромедиаторных эффектов, помимо *основного антидофаминергического эффекта*. Препараты блокировали мускариновые, гистаминовые-1, и норадренергические альфа-1 рецепторы. Таким образом, помимо антидофамергического влияния, препараты оказывали антихолинергическое, антигистаминное, и антиадренергическое влияние. Как сейчас принято говорить, они были «грязными» (в отличие от более позднего «чистого» лекарственного агента, Галоперидола, который был исключительно антидофаминергическим препаратом). Первым препаратом, принадлежащим к классу «антипсихотиков», стал Хлорпромазин («Торазин»), открытый в начале 1950-х годов прошлого столетия. Его клиническая эффективность впервые была описана в «классической работе» председателя попечительского совета Парижского университета Жана Деле, и его коллеги Пьера Деникера. Несколько позднее Хлорпромазина, на фармацевтическом рынке появились Тиоридазин («Мелларил»), и другие лекарственные агенты. Химическая структура первых препаратов была трициклической, с двумя бензольными кольцами, соединенными гетероциклической цепью. Исходя из базиса трициклической структуры, Хлорпромазин был похож на первый современный антидепрессант - Имипрамин («Элавил»), который был открыт в середине 1950-х годов прошлого века. Почему препараты с максимальным химическим сходством, так сильно отличаются по клиническому действию? Данный вопрос был предметом множества дискуссий. Ведь один препарат лечит манию, а другой, наоборот, индуцирует ее развитие. Один лечит галлюцинации, другой вызывает их развитие. И наконец, один лечит симптомы депрессии, другой – не оказывает на них не какого влияния. Стандартная доза, необходимая для достижения антипсихотического эффекта, составляет около 300 мг/сутки, для данных препаратов. Чтобы максимально упростить запоминание доз препаратов, необходимо разделить на 10 «стандартную» суточную

дозу. В итоге, очень приблизительно, получатся «стандартные дозировки» для каждого подкласса препаратов: 300 мг/сут., для *низкопотентных лекарственных средств* (Хлорпромазин), в отличие от около 30 мг/сут., *для среднепотентных препаратов* (Перфеназин), и, наконец, 3 мг/сут., *для высокопотентных лекарственных средств* (Галоперидол). Несмотря на «низкую» потентность препаратов данной подгруппы, распространенным ошибочным мнением является то, что данные лекарственные агенты вызывают меньшие риски формирования ЭПС, или ПД, в сравнении с лекарственными агентами с более высокой потентностью. Практически все «традиционные» антипсихотические средства, применяются в дозах, которые приводят к блокаде D2 дофаминовых рецепторов примерно на 90%, или выше. В данном случае не имеет значения тот факт, что дозы, необходимые для достижения подобного уровня блокады дофаминовых рецепторов, отличаются в зависимости от класса препаратов; конечный результат всегда один и тот же: почти все дофаминовые рецепторы оказываются блокированными. Экстрапирамидные нарушения будут развиваться аналогичным образом, между подгруппами препаратов, согласно уровню потенциации последних. Что касается рисков развития ПД, то результаты долгосрочных исследований, не выявили существенного снижения частоты развития ПД, при использовании низкопотентных препаратов, в сравнении с высокопотентными блокаторами дофаминовых рецепторов. Ложное впечатление о более низких рисках развития ЭПС (особенно лекарственного паркинсонизма), при использовании низкопотентных препаратов, скорее всего, связано с присущим им антихолинергическим действием, которое отчасти, может уменьшать степень выраженности симптомов лекарственного паркинсонизма. При этом, антихолинергические эффекты как таковые, не снижают риск развития акатизии в значимой степени, а если говорить объективно- вообще не влияют на частоту развития ПД. Другим интересным феноменом является то, что «грязные» мультирецепторные блокирующие эффекты низкопотентных лекарственных

агентов, способны вызывать «общий седативный эффект», превышающий противотревожный эффект, связанный с блокадой дофаминовых рецепторов. По данной причине, низкопотентные лекарственные препараты, стали популярны как «большие» транквилизаторы, то есть, как мощные седативные средства, особенно в случаях выраженного психомоторного возбуждения у пациентов отделений неотложной помощи, или приемных покоев психиатрических больниц. Быстрое формирование мощного седативного эффекта, часто является «конечной точкой лечения», а не целью уменьшения бредовых переживаний, или галлюцинаторных нарушений. В некоторых случаях, подобного седативного эффекта можно добиться с помощью внутримышечного введения малых доз Хлорпромазина. При таких ситуациях, когда 90% блокада дофаминовых рецепторов не нужна, или не «востребована», потенциально возможное развитие ЭПС может быть ограничено с помощью данных препаратов.

«Традиционные» среднепотентные блокаторы дофаминовых рецепторов. Данные лекарственные агенты находятся «посередине» по уровню своей дофаминовой потенциации, а также по множественным нейротрансмиттерным эффектам. Большинство препаратов данной подгруппы не имеют «большого диапазона» клинических доз, и по данной причине можно относительно «легко» достичь 90% блокады дофаминовых рецепторов. Однако, несмотря на это, диапазон клинических доз достаточно широк, чтобы можно было назначать низкие дозы препаратов, для достижения минимальной блокады дофаминовых рецепторов. Препараты данной подгруппы обладают умеренным антихолинергическим, антигистаминным, и антиадренергическим действием, но не таким мощным, как низкопотентные лекарственные средства, и не таким «минимальным», как у высокопотентных препаратов. У большей части пациентов подобное «минимальное» мультирецепторное влияние таково, что практически не вызывает значимых побочных эффектов. При этом, у некоторых пациентов, особенно чувствительных к

подобным «антидофаминергическим» эффектам, среднепотентные препараты могут вызывать непереносимость. «Практичность» среднепотентных препаратов заключается в том, что их можно использовать в качестве старта, для «подстраховки», чтобы понять, насколько склонен пациент к развитию антидофаминергических ЭПС, или к другим нейротрансмиттерным (антихолинергическим / антигистаминным/ антиадренергическим) эффектам. Чаще всего клиницисты начинают с препаратов средней потенциации, а затем переходят к препаратам высокой потенциации, особенно в тех случаях, когда возникает «обилие» антихолинергических/антигистаминных/антиадренергических побочных эффектов. В дальнейшем, возможен переход к применению низкопотентных препаратов, при возникновении выраженных антидофаминергических побочных эффектов. Если пациенты хорошо переносят «первичные» назначения, то обычно их оставляют на препарате средней потенциации. «Классическим» препаратом данной подгруппы является Перфеназин («Трилафон»/ «Этаперазин»). Препарат был популярным лекарственным средством первой линии в 1980-х-1990-х годах прошлого столетия. Другой альтернативой был Трифлуоперазин («Стелазин»). Третьим препаратом подгруппы является Тиотиксен («Наван»).

«Традиционные» высокопотентные блокаторы дофаминовых рецепторов.

«Классическим» высокопотентным блокатором дофаминовых рецепторов, первым препаратом в своей подгруппе, был Галоперидол («Haldol»). Препарат отличался от первых фенотиазинов своей химической структурой, и фармакологическим действием; прежде всего, он представлял собой бутирофеноновое соединение, не имеющее трициклической структуры. Данные весьма существенные отличия привели к очень важным изменениям в клиническом применении препарата. Галоперидол был «чистым» блокатором дофаминовых рецепторов, и тем самым, он не мог «делать» почти ничего другого: никаких антихолинергических, антигистаминных, или антиадренергических эффектов. Следовательно, Галоперидол не был «чисто

седативным препаратом» в «традиционном понимании» данного термина, но, благодаря своему «антидофаминовому эффекту», он оказался способен существенно уменьшать психомоторное возбуждение, как при психозах, так и в других ситуациях (например, при делирии). «Витамин Г» стал популярным инъекционным (внутримышечным/внутривенным) препаратом в отделениях неотложной помощи, и психиатрических стационарах. Несмотря на все очевидные (и не очень) преимущества других препаратов, Галоперидол по-прежнему широко используется для лечения ажитации, и других проявлений психоза. Галоперидол был изобретен фармацевтом и психиатром, доктором Полом Янссеном, в Бельгии. Янссен впоследствии основал фармацевтическую компанию, носящую в настоящее время его имя. В начале 1960-х годов прошлого столетия доктор Хэнк Дж. Айд (младший), американский психиатр, и один из ключевых фигур основателей клинической психофармакологии в США, специально полетел в Бельгию, чтобы узнать о новом препарате, который (как было заявлено) должен был вызывать гораздо меньше побочных эффектов, чем Хлорпромазин. Дж. Айд вернулся в США с первой упаковкой таблеток Галоперидола (надежно спрятанными в коробке от духов, в сумочке его жены)-препарата, который в дальнейшем будут широко назначать американским пациентам. Уже к 1970-м годам прошлого века, Галоперидол буквально «затмил» Хлорпромазин, как наиболее часто назначаемый антипсихотик. Он был настолько популярен среди профессионального сообщества, а его побочные эффекты казались настолько незначительными, что создавалась иллюзия того, что «нет предела» его дозировок. Результаты более поздних (по времени) исследований, доказали, что «максимальная эффективность» препарата, приходится на диапазон доз от 5 до 10 мг/сут. До публикации данных исследования, Галоперидол чаще назначался перорально, в дозах от 40 до 60 мг/день. По мере накопления клинического опыта применения препарата, появились публикации о развитии злокачественного нейролептического синдрома, острых дистонических

реакций, тяжелых форм акатизии, а также длительных, затяжных случаев ПД. Стало абсолютно ясно, что клиницисты стали жертвой «стандартного» мифа в психофармакологии: «больше-всегда хорошо». Поскольку Галоперидол не оказывал выраженного седативного действия, врачи продолжали повышать дозы препарата, до тех пор, пока пациент не становился «спокойнее», что зачастую являлось отражением «нейролептической ригидности».

«ПОРОГ ДЕЙСТВИЯ» НЕЙРОЛЕПТИКОВ

В 1980-х годах прошлого столетия в профессиональной среде было много споров, на фоне большого количества исследований, посвященных изучению препаратов класса блокаторов дофаминовых рецепторов. Предметом споров и многочисленных научных работ, являлся вопрос о том, существует ли «предел» клинического действия нейролептиков? Итогом всего этого, стало появление понятия «нейролептического порога» (*суточная доза Галоперидола, при которой блокируется 90% или более дофаминовых рецепторов*). Новые методы нейровизуализации позволили установить, что данный «*классический порог эффективности*» антипсихотиков, также соответствует началу, и более высокому риску развития ЭПС, который можно определить клинически по признаку т.н. «зубчатого колеса». На практике это выглядит так: врач помещает большой палец руки на пронированное сухожилие бицепса пациента, в месте его впадения в локтевую ямку; другой рукой врач медленно перемещает руку пациента вверх и вниз, удерживая при этом локоть пациента на подлокотнике стула. При движении руки пациента вниз, ощущается сопротивление, которое словно начинается, затем останавливается, и снова начинается, как при работе зубчатого колеса. Данный симптом позволяет говорить о развитии ЭПС. Как правило доза препарата, вызывающая данный клинический признак, называется «*нейролептическим порогом*», при котором достигается 90% блокады дофаминовых рецепторов. Было установлено, что «*нейролептический порог*» достигается при приеме Галоперидола в дозе около 4 мг/сут. Применение более высоких доз, таких

как 10 мг/сут, 20 мг/сут, или 40 мг/сут, приводило только к повышению блокады дофаминовых рецепторов с 90%-95%, до 97%-99%, на фоне минимальных биологических изменений, которые не приносили значимой клинической пользы, а только повышали риск хронификации, и утяжеления ЭПС. В течение нескольких лет продолжались споры о том, насколько польза от повышения доз препарата, превышает потенциальные риски. По мере развития нейробиологии, психиатрии, и психофармакологии, вся суета «сошла на нет», после появления нового поколения блокаторов дофаминовых рецепторов, начиная с Клозапина. Препараты «новой волны» характеризовались более низким уровнем развития ЭПС, в сравнении с «традиционными» препаратами предыдущих десятилетий.

ВВЕДЕНИЕ В «АТИПИЧНЫЕ» АНТИПСИХОТИКИ.

Современный этап истории клинического применения Клозапина начался в середине-конце 1980-х годов прошлого века. Практически сразу же стало ясно, что данный препарат кардинально отличается от предыдущих антипсихотиков. На самом деле, Клозапин не был «новым препаратом», впервые он был представлен еще 1960-х годах, и рассматривался как еще один («такой как все») низкопотентный «традиционный» нейролептик. Не успев появиться на фармацевтическом рынке, Клозапин был быстро «выведен из строя», из-за нескольких случаев летальных исходов, вызванных развитием агранулоцитоза. По данной причине препарат был снят с коммерческих продаж в 1970-х годах. К середине 1980-х годов прошлого столетия, когда стало абсолютно понятно, что все «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов, могут вызывать развитие «неизбежных» и тяжелых ЭПС, на фоне разгорающихся споров о дозах Галоперидола, некоторые практикующие врачи (в основном в Западной и Восточной Европе), вернулись к применению Клозапина, из-за его низких рисков развития ЭПС. В первых клинических публикациях посвященных Клозапину, многие авторы отмечали, что препарат, нельзя назвать «чистым» блокатором дофаминовых рецепторов,

Клозапин способен блокировать и серотониновые рецепторы. Таким образом, препарат был возвращен на фармацевтический рынок. По результатам рандомизированного исследования было доказано, что Клозапин гораздо эффективнее Хлорпромазина, при лечении фармакорезистентной шизофрении, что стало первым случаем в истории, когда один антипсихотик оказался эффективнее другого при лечении шизофрении (до сих пор это единственный доказанный случай). На пике интереса к препарату, команда доктора Пола Янссена в Бельгии усовершенствовала молекулу Галоперидола, добавив в нее вещество, которое являлось блокатором серотониновых рецепторов. В итоге получилось новое соединение -Рисперидон, который поступил в продажу в США в 1994 году. Новый препарат обладал более низкими рисками развития ЭПС, в сравнении с Галоперидолом. Конкурент Janssen, компания Eli Lilly, изменив молекулу Клозапина, создала препарат, не вызывающий развитие агранулоцитоза-Оланзапин, который появился на рынке США в 1996 году. Так современное поколение блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов вышло на мировой фармацевтический рынок.

Современные низкопотентные блокаторы дофаминовых рецепторов.

Как отмечалось ранее, Клозапин, был первым современным препаратом класса блокаторов дофаминовых рецепторов. Наряду с Хлорпромазином, он является низкопотентным препаратом, но при этом, обладает множеством других эффектов, связанных с блокирующим рецепторным влиянием: выраженным антихолинергическим, антигистаминным, и антиадренергическим действием. Данное рецепторное влияние приводит к формированию множественных побочных эффектов: тяжелым запорам, увеличению массы тела, и выраженной седации. В отличие от Хлорпромазина, низкопотентный характер действия Клозапина заключается вовсе не в том, что в клинических условиях, требуется назначение высоких доз (в целях достижения 90%, и более блокады дофаминовых рецепторов), как в случае с Хлорпромазином,

а в том, что при использовании Клозапина (независимо от того, насколько высока доза препарата), никогда не удается достичь 90% блокады дофаминовых рецепторов. В случае Клозапина блокада дофаминовых рецепторов никогда не будет выше 30-40%, что достигается при использовании доз от 300 до 400 мг/сутки, после чего возникает «плато клинического эффекта». Именно в этом заключена «загадка» Клозапина. Несмотря на то, что данный препарат является *самым эффективным антипсихотиком*, он один из немногих препаратов (наряду с Кветиапином и Пимавансерином), которые не обладают мощными механизмами блокады дофаминовых рецепторов. Почему все-таки так эффективен Клозапин? Ответ не в том, что Клозапин способен блокировать серотониновые рецепторы, ведь абсолютно так же действуют и другие современные блокаторы дофаминовых рецепторов, которые не столь эффективны при лечении фармакорезистентных форм шизофрении, в сравнении с другими лекарственными средствами (в отличие от Клозапина). Также не является ответом то, что Клозапин «грязный» препарат, потому что он действует на многие другие рецепторы, ведь точно так же действуют многие другие «традиционные» и «современные» препараты. Единственным гипотетическим ответом на данный вопрос является то, что у Клозапина есть уникальная способность слабой блокады дофаминовых рецепторов DI и D2, которые являются «стандартными» рецепторами, «ответственными» за развитие психоза у животных моделей, и добровольцев. Дофамин выступает в роли «слабого блокатора» данных рецепторов, но при этом, препарат является мощным блокатором рецепторов D4 (которые никогда не считались «ключевыми» в патогенезе психоза). Учитывая данный (единственный и уникальный) эффект Клозапина, фармацевтическая промышленность разработала «чистые» блокаторы рецепторов D4, но они оказались полностью неэффективны при шизофрении. В итоге, «загадка» остается неразгаданной по сегодняшний день. Важным напоминанием будет еще одна, крайне неприятная особенность Клозапина, развитие

агранулоцитоза, который может привести к летальному исходу, почти 1% пациентов, получающих препарат (0,8% - точная цифра). Т.н. обратимая нейтропения встречается несколько чаще, ее симптомы возникают примерно у 2% пациентов. Степень опасности агранулоцитоза привела к тому, что в Соединенных Штатах были введены ограничения на клиническое применение Клозапина, согласно которым, пациентам, получающим данный препарат, требуется еженедельный контроль периферической крови. В настоящее время частота выполнения анализа периферической рокив, снижена до 1 раза в месяц, после шести месяцев лечения Клозапином, поскольку риски развития агранулоцитоза особенно высоки в первые шесть месяцев терапии, после достижения оптимальной дозы. В отличие от «традиционных» низкопотентных блокаторов дофаминовых рецепторов, Клозапин по своей структуре не является фенотиазином. Скорее, это дибензодиазепин. Данный «химический каркас» был использован при разработке Оланзапина, о чем будет говориться ниже. Производные бензодиазепинов нередко связаны с определенными рисками развития тех, или иных побочных эффектов, некоторые из которых наблюдаются при использовании Клозапина. «Химический каркас» Клозапина, отчасти объясняет определенную эффективность препарата в отношении симптомов тревоги, и состояний психомоторного возбуждения. А в некоторых случаях, служит отражением потенциальных рисков развития синдрома отмены, с которым иногда сталкиваются пациенты. При этом, не существует достаточных доказательств развития зависимости, и роста толерантности, при клиническом применении Клозапина. Другим достаточно распространенным современным низкопотентным блокатором дофаминовых рецепторов, является Кветиапин («СЕРОКВЕЛЬ»). По своей структуре препарат является дибензотиазепином и, таким образом, фармакологически связан с дибензодиазепинами Клозапином, и Оланзапином (разница заключается в одном атоме серы). Таким образом, достаточно логично, что все перечисленные выше три блокатора

дофаминовых рецепторов, вызывают развитие одной и той же проблемы-метаболического синдрома.

Наряду с Клозапином и Оланзапином, Кветиапин обладает большинством мультирецепторных влияний, вызывая антигистаминные, антиадренергические и антихолинергические эффекты. Поэтому препарат вызывает тот же спектр крайне неприятных побочных эффектов, связанных с перечисленными выше профилями рецепторной блокады: седацию, увеличение массы тела, гипотонию, когнитивные нарушения, и запоры. Как в случае с Клозапином, Кветиапин является слабым ингибитором дофамина, никогда не вызывая даже 30% блокады D-2 рецепторов, несмотря на то что доза препарата может превышать 300 мг/сут. Кветиапин слабо блокирует серотониновые рецепторы второго типа, при этом, никогда не достигает их 80-90% блокады, в отличие от большинства других современных блокаторов дофаминовых/серотониновых рецепторов данного класса. Достаточно популярной теорией, объясняющей эффективность Кветиапина, несмотря на его низкую блокаду дофаминовых рецепторов, является гипотеза т.н. «быстрой диссоциации». Идея заключается в том, что Кветиапин действительно блокирует 90% дофаминовых рецепторов или более того, но происходит это ненадолго. Активное вещество быстро диссоциирует от рецептора к рецептору, поэтому при измерении стандартными методами только 30% активного вещества остается на поверхности рецептора. Данная теория нашла свое подтверждение посредством применения метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов, получающих данный препарат. Также существует гипотеза о том, что Кветиапин как бы «подстраивает» дофаминовые рецепторы, блокируя их лишь на короткое время, достаточное для получения антипсихотического эффекта, но при этом, не так надолго, чтобы возникли долгосрочные нарушения в виде ЭПС. Эта гипотеза может быть верной, а может и не иметь под собой реальных доказательств. Критики подобной теории говорят о том, что феномен «быстрой диссоциации» является

просто синонимом «слабой блокады» рецепторов. В любом случае, длительная и достаточно низкая блокада дофаминовых рецепторов, наблюдаемая при клиническом применении данного препарата, может выступать в роли «биологического обоснования» его клинического применения. Принимая во внимание фармакологический профиль Кветиапина, несложно понять, что препарат кардинально отличается от Клозапина. Его применение не будет эффективным при тяжелых случаях бреда/галлюцинаций, как и в случаях, неблагоприятных форм шизофрении, или шизоаффективного расстройства. По причине его «ограниченного» антипсихотического действия, многие клиницисты перешли к использованию данного препарата в низких дозах, для лечения целого ряда «непсихотических» расстройств. Поскольку Кветиапин обладает достаточно мощным антигистаминным блокирующим действием (которое хорошо изучено на примере «классических» безрецептурных препаратов, таких как Дифенгидрамин («ДИМЕДРОЛ»)), он может быть эффективен для достижения «мягкой» седации, при лечении бессонницы, а также в качестве «мягкого» анксиолитического средства. Именно поэтому, клиницисты часто используют Кветиапин в низких дозах (от 25 до 100 мг/сут) для лечения расстройств сна, или тревоги. Подобное применение препарата, не должно удивлять, поскольку аналогичные назначения, были достаточно распространены до появления нового поколения блокаторов дофаминовых рецепторов. В 1980-х годах прошлого столетия, и несколько ранее, «традиционным» эквивалентом Кветиапина, в качестве блокатора дофаминовых рецепторов, мог выступать Тиоридазин («СОНАПАКС»)-препарат с очень широким диапазоном доз, для которого низкие дозы в диапазоне от 25 до 100 мг/сут., использовались для достижения «легкой» седации, и купирования слабовыраженной тревоги. При таких низких дозах Тиоридазин вызывал достаточно «ограниченную» блокаду дофаминовых рецепторов и, следовательно, низкую вероятность развития ЭПС. Абсолютно то же самое справедливо и для Кветиапина, который, согласно

исследованию CATIE, даже в «стандартных дозах», демонстрирует крайне низкий риск развития акатизии, в сравнении с другими блокаторами дофаминовых рецепторов. При использовании очень низких дозах, симптомы ЭПС возникают крайне редко. Некоторые практикующие врачи обеспокоены тем, что применение низких доз Кветиапина, может служить предиктором других негативных последствий, таких как ПД, и метаболический синдром. ПД развивается крайне редко у пациентов, ранее не получавших «традиционные» блокаторы дофаминовых рецепторов. В опубликованной литературе о побочных эффектах Кветиапина, сообщалось лишь об одном случае ПД (с легким течением). Абсолютно неясно, насколько зависит развитие метаболического синдрома от дозы препарата, но вполне вероятно, что малые дозы Кветиапина способствуют его развитию при длительном применении препарата. При этом, негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, и риск развития диабета, несколько снижается (не полностью) при использовании низких доз. Компания-производитель Кветиапина провела обширные исследования по применению препарата вне рамок «эндогенных заболеваний» (исключив расстройства шизофренического спектра, и маниакальные нарушения), стремясь расширить показания к применению в соответствии с требованиями FDA. Спонсируемые фармацевтической компанией рандомизированные исследования, демонстрируют, что применение Кветиапина в дозе до 75 мг/сут., более эффективно, в сравнении с плацебо, при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР). Однако, комиссия FDA не одобрила данные показания для применения препарата. Результаты рандомизированных исследований (финансируемых фармацевтической компанией), продемонстрировали эффективность Кветиапина при лечении острой биполярной депрессии, а также в качестве «дополнительного препарата» к ИОЗС в рамках терапии острых депрессивных эпизодов при БДР, на что было получено одобрение комиссии FDA.

Современные среднепотентные блокаторы дофаминовых рецепторов.

Как отмечалось ранее, *Оланзапин* представляет собой дибензодиазепин, который производитель препарата, компания Eli Lilly, пыталась позиционировать на фармацевтическом рынке как «Клозапин без агранулоцитоза». Как оказалось на практике, *Оланзапин* не приводил к развитию агранулоцитоза, но у него имелись другие серьезные риски, аналогичные таковым, при клиническом применении Клозапина. Данные риски были малоизучены, до тех пор, пока препарат не появился на американском фармацевтическом рынке в середине 1990-х годов прошлого столетия: развитие метаболического синдрома, наряду с широким спектром сердечно-сосудистых нарушений, и сахарного диабета. Кроме этого, *Оланзапин* демонстрирует весь спектр побочных эффектов низкопотентных мультирецепторных препаратов: препарат обладает выраженным антихолинергическим, антигистаминным, и антиадренергическим действием. Следовательно, в отличие от большинства других среднепотентных препаратов, он обладает сходными с низкопотентными препаратами побочными эффектами в виде тяжелых запоров, когнитивных нарушений, увеличения массы тела, и чрезмерной седации. Несмотря на общие с Клозапином побочные эффекты, Оланзапин «не унаследовал» преимущества Клозапина в виде клинической эффективности. Долгое время Оланзапин пристально изучался на предмет «особой» клинической эффективности. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что препарат практически не отличается по эффективности от других блокаторов дофаминовых рецепторов при психотических симптомах (шизофрения, или другие заболевания). Таким образом, за исключением одного важного улучшения (отсутствие агранулоцитоза), *Оланзапин не является «лучшим препаратом», в сравнении с Клозапином*, а фактически, он *демонстрирует явный регресс в аспектах эффективности*, и столь же «плох» по широкому спектру побочных эффектов. Поскольку в середине 1990-х годов у Оланзапина было «мало конкурентов», препарат хорошо продавался, а его проникновение на фармацевтическом рынке США быстро росло, и вскоре

он стал «ведущим антипсихотиком», активно используемым в 2000-х годах. Широкое использование препарата быстро распространилось, на показания к его применению, не связанные с расстройствами шизофренического спектра, особенно на биполярный спектр расстройств, в рамках которых применение Оланзапина много изучалось. В итоге препарат получил важные одобрения комиссии FDA, которые позволили провести компании производителю масштабную маркетинговую компанию. Помимо *Оланзапина*, другими современными блокаторами дофаминовых рецепторов средней потенциации, являются *Арипипразол*, *Брекспипразол*, *Карипразин*, *Зипрасидон*, и *Луразидон*. Все перечисленные препараты являются *мощными блокаторами дофаминовых и серотониновых рецепторов*, применение которых «сводит на нет» риски развития метаболического синдрома (при этом, либо полностью отсутствует, либо имеется минимальное влияние на увеличение массы тела). Каждый из перечисленных выше препаратов обладает определенными уникальными свойствами. *Арипипразол* («АБИЛИФАЙ») является парциальным агонистом дофамина, оказывающим стимулирующее влияние приблизительно на 30% D2-рецепторов. Таким образом, несмотря на более чем 90% блокаду дофамина, одновременная стимуляция около 30% дофаминовых рецепторов, не позволяет добиться полной блокады дофамина. Исключая Клозапин, применительно к большинству препаратов, существует клиническая корреляция между «ограниченной антипсихотической эффективностью» и неполной блокадой дофаминовых рецепторов. Результаты клинических исследований подтверждают, что *Арипипразол* не очень эффективен при тяжелых формах психотического уровня различных расстройств. Однако, парциальный агонизм по отношению к дофамину, может стать определенным преимуществом в плане улучшения депрессивных симптомов, что подтверждается клинической эффективностью данного препарата. Описанная выше особенность позволила комиссии FDA, в качестве показаний, одобрить применение *Арипипразола* в качестве дополнительного

средства при лечении острого депрессивного эпизода в рамках БДР. Применение *Арипипразола* одобрено для лечения маниакальных нарушений (вне биполярной депрессии), что на наш взгляд, является ошибкой в дизайне исследования. Препарат одобрен FDA для поддерживающей терапии биполярного расстройства, хотя его применение не предотвращает развитие депрессивных эпизодов. *Брекспипразол* («РЕКСАЛТИ») – относительно новый препарат, фармакологически схожий с Арипипразолом, но с большим агонизмом по отношению к дофамину, оказывающий стимулирующее действие на 70% дофаминовых рецепторов, в сочетании с высокой степенью блокады дофамина. Производитель препарата добивался от FDA в США, разрешения к применению в качестве дополнительного препарата, для лечения острого депрессивного эпизода в рамках БДР. После рассмотрения заявки разрешение комиссии FDA было получено. Потенциальная эффективность препарата при лечении биполярного расстройства, или расстройств шизофренического спектра, в настоящее время плохо изучена. По сути, это первый блокатор дофаминовых рецепторов, который был выведен на фармацевтический рынок с показаниями к применению, не связанных с расстройствами шизофренического спектра. *Карипразин* («РЕАГИЛА») также является парциальным агонистом дофаминовых рецепторов, в большей степени для D3 рецепторов, чем для D2 рецепторов. При этом, любые потенциальные клинические преимущества данного препарата по отношению к D3 рецепторным эффектам, достаточно неясны, и скорее носят «спекулятивный характер». *Карипразин* демонстрирует доказанную клиническую эффективность, и одобренные FDA показания для лечения расстройств шизофренического спектра, и маниакальных синдром, исключая (пока) лечение депрессивных состояний. *Зипрасидон* («ЗЕЛДОКС»)-мощный блокатор дофаминовых рецепторов, вызывающий 90% и более, рецепторной блокады, на дозе около 80 мг/сут. Препарат структурно схож с Рисперидоном. *Зипрасидон* является мощным ингибитором обратного захвата

серотонина и норадреналина, сходным по силе действия (по данным литературы), со «стандартными» SRI, и TCA. С таким достаточно мощным клиническим профилем, можно было бы ожидать огромной пользы при лечении депрессивных эпизодов и, возможно, определенного «вреда» при маниакальных расстройствах, или при психотических состояниях (которые могут усиливаться на фоне моноаминовых агонистов). Но на самом деле результаты клинических исследований, и практический опыт демонстрируют, что *Зипрасидон* не является мощным антипсихотиком для лечения тяжелых форм психотических состояний в рамках шизофрении. При этом, *препарат одобрен* комиссией FDA для *лечения шизофрении*, *и маниакальных расстройств.* В рамках исследований, посвященных изучению эффективности препарата при лечении острой биполярной депрессии, *Зипрасидон* оказался не более эффективен, чем плацебо. При этом, согласно данным рандомизированного исследования посвященного изучению возможностей применения препарата при лечении смешанных депрессивных состояний, *Зипрасидон* оказался эффективным лекарственным средством. Применение препарата для лечения униполярной депрессии не изучалось. Таким образом, биохимический профиль *Зипрасидона* действительно может служить эффективным средством при лечении некоторых типов депрессивных состояний. На наш взгляд препарат плохо изучался производителем, в сравнении с другими лекарственными средствами, такими как Кветиапин, или Арипипразол. Препарат не демонстрирует «явных» рисков развития метаболического синдрома, согласно данным исследования CATIE. *Зипрасидон* оказался самым «благоприятным» блокатором дофаминовых рецепторов в плане влияния на сердечно-сосудистую систему, риска развития диабета. «Ложкой дегтя» применения *Зипрасидона,* является самый высокий риск развития нарушений сердечного ритма, среди всех современных блокаторов дофаминовых рецепторов (исключая Илоперидон). Клинически это проявляется в удлинении интервала QT примерно на 11 миллисекунд. *Луразидон-*

парциальный агонист серотониновых рецепторов, обладающий мощным эффектом блокады дофаминовых и серотониновых рецепторов. Производимый данным препаратом эффект моноаминовых агонистов, может принести определенную клиническую пользу при лечении ряда депрессивных симптомов. Компания-производитель с самого начала вывела препарат на рынок США, говоря о эффективности при лечении шизофрении, и острых эпизодов биполярной депрессии. В итоге, комиссией FDA, *Луразидон* был одобрен для лечения данных расстройств. При этом, в исследованиях препарата компанией-производителем не изучался аспект применения последнего для лечения маниакальных симптомов, что оставляет открытым вопрос о степени антиманиакального действия *Луразидона*. Данные рандомизированных исследований, демонстрируют эффективность *Луразидона* при лечении острых смешанных эпизодов БДР, определяемых в DSM-5 как «БДР смешанного типа». Однако, комиссия FDA отказалась расширять список показаний для применения препарата для лечения данного расстройства. В последние годы опубликованы данные рандомизированных исследований, демонстрирующих эффективность препарата в качестве поддерживающей терапии биполярного расстройства. Как и в других случаях, касающихся аспектов поддерживающей терапии большинством блокаторов дофаминовых рецепторов, есть сомнения в достоверности «продуманного» дизайна подобных исследований.

Современные высокопотентные блокаторы дофаминовых рецепторов.

В настоящее время на фармацевтических рынках большинства стран представлены четыре современных высокопотентных блокатора дофаминовых рецепторов: *Рисперидон*, *Палиперидон*, *Илоперидон*, и *Азенапин*. *Рисперидон* был первым современным блокатором дофаминовых/серотониновых рецепторов второго поколения. Препарат был разработан компанией Janssen Pharmaceuticals как «эволютивный виток» Галоперидола. Таким образом, «чистый» блокатор дофаминовых рецепторов был объединен с «чистым»

блокатором серотониновых рецепторов, Ритансерином, который сам по себе демонстрировал определенную антипсихотическую эффективность. В результате подобной комбинации мировому профессиональному сообществу был представлен *Рисперидон*, первый новый мощный блокатор дофаминовых/серотониновых рецепторов. Препарат был создан в 1984 году, а на американском фармацевтическом рынке появился десятилетие спустя, в 1994 году. К тому времени уже произошла «реинкарнация» Клозапина, после ряда проведенных исследований в конце 1980-х годов. Результаты данных исследований, демонстрировали, что препарат вызывает блокаду серотониновых рецепторов. Но Клозапин все-таки, был слабым блокатором дофаминовых рецепторов, как, впрочем, слабым блокатором и серотониновых рецепторов. Поэтому до конца оставалось неясным, действительно ли эффективность Клозапина обусловлена данным «комбинированным эффектом». *Рисперидон* «ответил» на данный вопрос, продемонстрировав в рандомизированных клинических исследованиях высокую эффективность в отношении психотических расстройств, а также уменьшение рисков развития ЭПС, в сравнении с Галоперидолом. Появление *Рисперидона* на фармацевтическом рынке привело к быстрому переходу в фармакотерапии от «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, к современным препаратам, поскольку еженедельный анализ крови, и риск развития агранулоцитоза, связанный с приемом Клозапина, перестали быть препятствием. Кроме этого, в отличие от низкопотентного Клозапина, высокопотентный *Рисперидон* не обладает большинством мультирецепторных блокирующих эффектов, свойственных Клозапину, и поэтому не вызывает тяжелой седации, запоров, когнитивных нарушений, и увеличения массы тела. Если говорить строго, то конечно *Рисперидон* способен вызывать определенное увеличение массы тела, но гораздо меньшее, чем Клозапин. Несколько позднее, когда риск развития метаболического синдрома был доказан при клиническом применении Клозапина, и Оланзапина, оказалось, что *Рисперидон* не

вызывает подобной проблемы; то есть препарат не оказывает прямого «антиинсулинового» действия и, таким образом, его применение не увеличивает риски развития диабета, не вызывает гипертонии, и не приводит к ухудшению большинства липидных профилей. Однако, у *Рисперидона* все же есть неприятный эффект- развитие гипертриглицеридемии. Как в случае «материнского соединения» (Галоперидола), длительное применение *Рисперидона* может приводить к повышению уровеня пролактина, что в некоторых случаях может привести к галактореи. По механизмам антиадренергического действия, *Рисперидон* может вызывать развитие ортостатической гипотензии, а у некоторых пациентов -когнитивные нарушения. На заре применения *Рисперидона*, дозы препарата применялись следующим образом: 1 мг., дважды в сутки, на протяжении трех дней, затем 2 мг., дважды в сутки на протяжении трех дней, и наконец, 3 мг., два раза в сутки. Подобное наращивание доз может быть слишком быстрым для большинства пациентов, данная схема была популярной первое время после появления *Рисперидона* на фармацевтическом рынке, когда препарат активно использовался для лечения тяжелых острых психотических нарушений в рамках шизофрении. Теперь, когда препарат широко назначается при целом ряде других заболеваний, такое быстрое наращивание дозы является абсолютно ненужным, и очень вредным, часто приводящим к тяжелым формам акатизии. Однако производитель препарата решил «не тратиться» на то, чтобы обратиться в FDA, и изменить первоначальные рекомендации по дозированию препарата; поэтому на современном этапе многие врачи продолжают необоснованно назначать высоки дозы *Рисперидон*а, в кратчайшие сроки. Практически все блокаторы дофаминовых рецепторов, изначально были разработаны для лечения шизофрении. Поэтому дозы препаратов могут быть снижены практически в два раза, при лечения других заболеваний, таких как биполярное расстройство, или «атипичной» депрессии. Так, средние дозы *Рисперидона* при лечении шизофрении чаще всего составляет от 4 до

6 мг/сут, а при лечении биполярного расстройства (маниакальных симптомов)-достаточно от 2 до 4 мг/сут. Еще меньшие дозы должны применяться при лечении депрессивных симптомов, или на этапах поддерживающей терапии. Период полувыведения *Рисперидона* составляет около 20 часов, поэтому препарат необходимо принимать один раз в сутки, лучше в вечерние часы, а не дважды в сутки, как это часто практикуется. *Палиперидон* («ИНВЕГА»)-представляет собой 9-гидрокси-рисперидион, активный метаболит Рисперидона. Препарат обладает сходной эффективностью, и сходными побочными эффектами с «материнским» препаратом, хотя диапазон его доз несколько отличается-от 6 до 12 мг в сутки. Рисперидон, и *Палиперидон* выпускаются в лекарственной форме для внутримышечных инъекций пролонгированного действия. Данная форма выпуска, может быть весьма эффективным средством для пациентов, не соблюдающих режим приема лекарств, особенно при расстройствах шизофренического спектра, и тяжелых формах биполярного расстройства. Пролонгированная форма Рисперидона *«Risperidone Consta»* - вводится один раз в месяц. Аналогичная форма Палиперидона *«Invega Sustenna»* - один раз в две недели. *Илоперидон* («ФАНАПТ») структурно схож с Рисперидоном, демонстрируя аналогичный профиль мощной блокады дофаминовых и серотониновых рецепторов, а также блокаду альфа-1-адренергических рецепторов. Препарат рекомендован FDA *только* для лечения расстройств шизофренического спектра, исследования эффективности применения при лечении аффективных расстройств не проводились. *Илоперидон* не вызывает развитие метаболического синдрома, и в отличие от Рисперидона, не повышает уровень триглицеридов. Наравне с Зипрасидоном, *удлиняет интервал QT* примерно на 11 миллисекунд, что повышает риск развития нарушений сердечного ритма. *Азенапин («САФРИС»)* структурно и клинически отличается от других высокопотентных препаратов. Препарат представляет собой мощный блокатор дофаминовых и серотониновых рецепторов, обладая при этом определенным

агонистическим влиянием на серотониновые рецепторы, наравне с Луразидоном. *Азенапин* мощный седативный препарат, и в этом отношении он наиболее похож на Кветиапин, среди современных блокаторов дофаминовых рецепторов. Однако, в отличие от Кветиапина, *Азенапин* не вызывает развития метаболического синдрома, что делает его более «безопасной альтернативой», при использовании с целью седации. Препарат необходимо принимать сублингвально, что вызывает у некоторых пациентов неприятные ощущения. Компанией производителем предпринимаются попытки разработать формулу препарата с различными вкусовыми добавками, которые сделают его более приятным на вкус. *Азенапин* рекомендован комиссией FDA для лечения мании и расстройств шизофренического спектра. При этом, стоит отметить, что масштабных исследований применения Азенапина при лечении аффективных расстройств не проводилось. Парциальный агонизм препарата к серотониновым рецепторам, гипотетически может оказаться эффективным инструментом при лечении различных депрессивных расстройств.

Антипсихотические средства, не блокирующие дофаминовые рецепторы.

Не так давно был разработан новый антипсихотический препарат, не являющийся блокатором дофаминовых рецепторов, а в большей степени блокирующий серотониновые рецепторы. *Пимавансерин* («Нуплазид») рекомендован комиссией FDA для лечения бредовых расстройств и галлюцинаций при болезни Паркинсона. На фармацевтическом рынке препарат позиционируется как *«обратный агонист серотониновых рецепторов»*, что, на мой взгляд, представляет собой просто «завуалированный» вариант *блокатора серотониновых рецепторов.* На самом деле, «классический антагонист» серотониновых рецепторов, *Ритансерин*, также был эффективен при «легких» и «умеренных» психотических нарушениях, как и *Пимавансерин*. Химическая структура данных препаратов имеет определенные сходства (рис. 10.2).

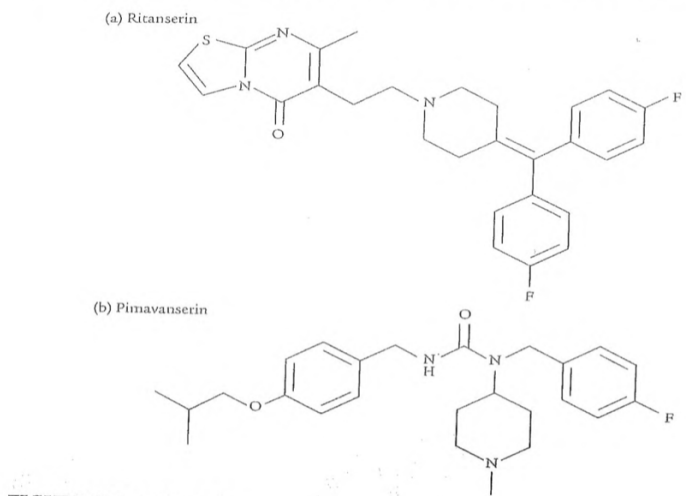


РИСУНОК 10.2

a). Ритансерин; b). Пимавансерин

Ритансерин демонстрировал среднюю клиническую эффективность при сочетанном применении со «стандартными» блокаторами дофаминовых рецепторов в исследованиях лечения шизофрении проведенных 1980-х годах прошлого века. Компания Janssen Pharmaceuticals решила «объединить» данный препарата с Галоперидолом, в целях создания новой молекулы, *Рисперидона* вместо того, чтобы пытаться позиционировать *Ритансерин* как «резервный» препарат для лечения психозов. Теперь, 30 лет спустя, Пимавансерин продается как отдельное лекарственное средство для лечения «легких» и «средних» форм психотических нарушений, при болезни Паркинсона. Результаты первых исследований препарата для лечения расстройств шизофренического спектра демонстрируют «умеренный» клинический эффект последнего, при его сочетанном применении с другими блокаторам дофаминовых рецепторов, такими как Рисперидон. В данном аспекте Пимавансерин сильно напоминает своего предшественника - Ритансерин. Станет ли *Пимавансерин* «самостоятельным препаратом» для лечения симптомов, не связанных с болезнью Паркинсона (например, при расстройствах шизофренического спектра, или мании), пока неясно. Возможно, препарат может быть эффективен при лечении непсихотических форм аффективных расстройств, таких как гипоманиакальные, или субдепрессивные эпизоды, но до настоящего времени подобные исследования не

проводились. При болезни Паркинсона данный препарат имеет значимое очевидное преимущество в том, что даже если он «не работает», то не вызывает развитие ЭПС, и не ухудшает динамику основного заболевания.

ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ

Блокаторы дофаминовых рецепторов следует дозировать дифференцировано, базируясь на различных показаниях. Как отмечалось выше, «эмпирическим правилом» является то, что при аффективных заболеваниях дозы препаратов данного класса должны быть в два раза меньше, чем при расстройствах шизофренического спектра. Дозы используемые при лечении шизофрении, особенно тяжелых форм бреда/галлюцинаций, а также при лечении шизоаффективного расстройства обычно выше, чем при лечении непсихотических форм различных расстройств, например, при непсихотических депрессивных эпизодах, при униполярном или биполярном расстройстве. При лечении тяжелой мании, как психотического уровня, так и непсихотических форм, как правило, применяются высокие дозы препаратов (как при шизофрении, или шизоаффективном расстройстве). При маниакальном расстройстве легкой и средней степени тяжести, как правило, используются более низкие дозы, аналогичные тем, которые применяют при униполярной или биполярной депрессии. Некоторые «специфические» нюансы дозирования препаратов применимы к отдельным препаратам, и основаны на их уникальных фармакологических профилях. К данному тезису относятся следующие теоретические постулаты: *Рисперидон* обладает мощным эффектом альфа-2 антагониста. Альфа-2 рецепторы — это пресинаптические рецепторы, которые являются частью петли отрицательной обратной связи, для нейротрансмиссии норадреналина. Норадреналин в синапсе оказывает стимулирующее влияние на постсинаптические альфа-1 рецепторы, что оказывает «эскалаторный эффект» в виде деполяризации аксона, и стимуляции следующего нейрона. Но при этом, норадреналин в синапсе также стимулирует пресинаптические альфа-2 рецепторы, которые локализованы на

дендрите, и которые в дальнейшем «сигнализируют» нейрону, выделившему норадреналин, «прекратить производство» и выделение норадреналина в синапс. Таким образом, механизм блокирования альфа-2 рецепторов должен позволить большему количеству норадреналина высвобождаться в синапс, и оставаться в нем в дальнейшем, что впоследствии, окажет стимулирующее действие на аксон следующего нейрона. Данный механизм сходен с одним из механизмов действия *Миртазапина*: за счет повышения активности норадреналина гипотетически наступает редукция симптомов депрессии. В случае с *Рисперидоном* подобная «гипотетическая польза» не нашла надежного подтверждения в клинических исследованиях посвященных лечению острых депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве, хотя в рамках данных исследований, наблюдался определенный клинический эффект. *Кветиапин* и *Оланзапин* (согласно данным исследований на лабораторных моделях), проведенных компаниями производителями, обладают слабым норадренергическим действием в области фронтальной коры головного мозга. Подтверждения полученных результатов на добровольцах, в настоящее время не опубликовано. Связь вышеописанного гипотетического механизма действия препаратов, с клинической эффективностью при лечении депрессии не изучена. *Арипипразол* и *Брекспипразол* являются *агонистами D1 и D2 рецепторов*, в большей степени для последнего типа, чем для первого (около *70% агонистического влияния на дофаминовые рецепторы D2*, против 30% в отношении D1 рецепторов, по данным исследований на животных моделях). Карипразин также является *парциальным агонистом дофаминовых рецепторов, больше для D3 типа*, чем для D2. *Зипрасидон* по сути является SRI, сходным по силе клинического действия с другими препаратами данной подгруппы, такими как *Флуоксетин* (согласно данным исследований на животных моделях). Препарат также оказывает действие характерное для препаратов NRI подгруппы, и по клинической эффективности сходен с другими препаратами, такими как Имипрамин

(согласно данным исследований на животных моделях). Таким образом, Зипрасидон обладает мощными свойствами моноаминовых агонистов, что позволяет предположить его гипотетическую эффективность при различных по структуре депрессивных симптомах. Несмотря на отсутствие клинической эффективности препарата в рамках двух рандомизированных исследований, посвященных лечению биполярной депрессии, *Зипрасидон* оказался *эффективным* лекарственным *средством* при лечении *смешанного депрессивного состояния*. Несколько опубликованных случаев индукции маниакальных нарушений, на фоне применения данного препарата, согласуются с механизмами его действия, как «атипичного» моноаминового агониста. *Луразидон* (как и *Азенапин*), является парциальным агонистом серотониновых рецепторов. Данные рецепторные эффекты могут выступать в роли эффективного механизма при лечении ряда депрессивных симптомов.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ

Инъекционные формы антипсихотических препаратов выпускаются в двух основных вариантах: 1) «немедленного» (экстренного/короткого) действия; 2) препараты пролонгированного действия. Практически все препараты вводятся внутримышечно. Исключение составляет Галоперидол, который может вводиться внутривенно. Лекарственные агенты в форме инъекций с «немедленным» (коротким) действием выпускаются для нескольких «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, таких как Хлорпромазин и Галоперидол. Среди современных препаратов инъекционные формы короткого действия существуют для Оланзапина и Зипрасидона. Последний препарат, хорошо переносится пожилыми пациентами, хотя следует обратить особое внимание на риск нарушений QT интервала. Депонированные формы препаратов длительного действия выпускаются для нескольких «традиционных» блокаторов дофаминовых рецепторов, таких как *Галоперидол-деканоат*, и *Флуфеназин-деканоат* («Проликсин»). Все они вводятся в виде *ежемесячных* внутримышечных инъекций. Среди современных

лекарственных средств депо-препараты пролонгированного действия существуют для *Рисперидона* («Consta»), *Палиперидона* («Sustenna»), и *Арипипразола* («Maintena»). Рисперидон «Consta» и Арипипразол «Maintena» вводятся *один раз в месяц внутримышечно*, а Палиперидон «Sustenna» - каждые две недели. Внутривенно Галоперидол может вводиться в целях достижения короткого эффекта при купировании выраженного психомоторного возбуждения в стационарных условиях (чаще при делирии). При внутривенном введении Галоперидол не проходит стадию метаболизма «первого прохождения» в печени. Некоторые клиницисты склонны считать, что по данной причине очень высокие дозы Галоперидола (более 10-20 мг/сут, а в некоторых случаях до 80-100 мг/сут) могут легко переноситься при внутривенном введении, тогда как при пероральном, или внутримышечном применении препарата, данные дозы оказывали бы мощный седативный эффект, или вызывали тяжелые экстрапирамидные эффекты (чаще всего мышечную ригидность, или дистонию). Однако, очень высокие дозы Галоперидола введенные внутривенно, формируют высокий риск удлинения интервала QT, и вызывают обоснованные опасения по поводу возможности развития нарушений сердечного ритма.